UNIVERSITE DE NANCY - FACULTÉ DE MEDECINE
1938-1939 N° 13

Les sulfamides dans le traitement des méningites à méningocoques

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Janvier 1939

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur en Médecine

par

DUMONT Marc-Émile-Nicolas

né le 27 Septembre 1911, à Saint-Nicolas-de-Port (M.-et-M.)

Examinateurs de la Thèse :

MM. de LAVERGNE, professeur ... Président
PERRIN, professeur ..... Juges
ABEL, agrégé ..... Juges
KISSEL, agrégé ..... Juges

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE V. IDOUX
NANCY-SAINT-NICOLAS-DE-PORT

1939

UNIVERSITE DE NANCY - FACULTÉ DE MEDECINE
1938-1939 N° 13

Les sulfamides dans le traitement des méningites à méningocoques

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le 21 Janvier 1939

POUR OBTENIR LE TITRE DE

Docteur en Médecine

par

DUMONT Marc-Émile-Nicolas

né le 27 Septembre 1911, à Saint-Nicolas-de-Port (M.-et-M.)

Examinateurs de la Thèse :

MM. de LAVERGNE, professeur ... Président
PERRIN, professeur .....
ABEL, agrégé ..... Juges
KISSEL, agrégé .....

Le candidat devra répondre aux questions qui lui seront posées sur les diverses parties de l'enseignement médical

IMPRIMERIE V. IDOUX
NANCY-SAINT-NICOLAS-DE-PORT

1939

Faculté de Médecine de l'Université de Nancy

Doyen : M. L. Spillmann. C. ✻, I ✿

Professeurs honoraires : MM. Nicolas, ✻, I ✿; Weiss, O ✻, I ✿; Bouin, O ✻, I ✿; Ancel, ✻, I ✿; Garnier, ✻, I ✿; Dufour, ✻, I ✿; Hoche, O ✻, I ✿; Froelich, ✻, I ✿; Lambert, ✻, I ✿. Jacques, ✻, I ✿, André O ✻, I ✿.

PROFESSEURS :

Clinique des maladies syphilitiques et cutanées.	M. L. Spillmann, C ✻, I ✿
Clinique obstétricale et Accouchements	M. A. Fruhinsholz, O ✻, I ✿.
Histologie	M. R. Collin, ✻, I ✿
Anatomie descriptive	M. M. Lucien, O ✻, I ✿.
Clinique médicale	M. L. Richon, ✻, I ✿
Chimie médicale	M. H. Robert, ✻, I ✿.
Clinique médicale	M. M. Perrin, ✻, I ✿
Hygiène et médecine sociales	M. J. Parisot, C. ✻, Ch. S. P. I. ✿.
Clinique chirurgicale	M. Hamant, ✻, I ✿
Clinique ophtalmologique	M. P. Jeandelize, ✻, I ✿
Physiologie	M. Santenoise, ✻, ✠, A ✿, ✠.
Clinique des maladies des enfants	M. L. Caussade, ✻, I ✿
Bactériologie et parasitologie médicale	M. de Lavergne, O ✻, I ✿.
Pathologie gén. et méd. expérimentale	M. Simonin, I ✿.
Clinique gynécologique	M. Binet, ✻, I ✿.
Pathologie chirurgicale	M. Barthélemy, ✻, I ✿.
Anatomie pathologique	M. Watrin, ✻, I ✿.
Hydrologie	M. L. Merklen, I ✿.
Médecine légale	M. Mutel, ✻, I ✿.
Thérapeutique	M. Drouet, I ✿.
Professeurs sans chaire	M. L. Job, ✻, I ✿
	M. Lamy, ✻, I ✿.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES :

Clinique des maladies tuberculeuses	M. P. Simonin, I ✿, prof. M. Abel, ✻, I ✿, agrégé
Thérapeutique chirurg. et tech. opérat.	M. Guillemin, I ✿, agrégé.
Clinique des maladies contagieuses	M. de Lavergne, O ✻, I ✿, prof.
Clinique des vieillards	M. Drouet, I ✿, professeur.
Médecine opératoire	M. M. Barthélemy, ✻, I ✿, prof.
Electrothérapie et radiologie	M. G. Lamy, ✻, I ✿, ch.du c., p.s.ch.
Accouchements (cours théorique)	M. Job, ✻, A ✿, prof. sans chaire
Obstétrique	M. Vermelin, ✻, I ✿, agrégé
Clinique et propédeutique chirurgicale	M. Chalnot, agrégé.
Clinique et propédeutique médicale	M. Kissel, agrégé.
Clinique et propédeut. chirurg. infant.	M. Bodart, agrégé.
Pathologie interne	M. Abel, ✻, I ✿, agrégé
Clinique des maladies mentales	M. Hamel, ✻, docteur
Education physique (1)	M. L. Merklen, I ✿, professeur.
Clinique neurologique (1)	M. Michon, docteur
Propédeutique O.-R.-L. (1)	M. Aubriot, ✿, docteur.
Parasitologie	M. Dombray, ✿, docteur.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM. Florentin, A ✿	MM. Wolff, A ✿	MM. Guillemin, I ✿
Bodart	Melnotte, O ✻	Abel, ✻, I ✿
Chalnot	Vermelin, ✻, A ✿	Kissel.

AGRÉGÉS LIBRES :

MM. G. Gross, ✻, I ✿; S. Rémy, I ✿; Busquet, I ✿;

M. E. Tribolet, I ✿, Secrétaire

(1) Fondation de l'Université.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ni les approuver ni les improuver.

SERMENT

SVR MA CONSCIENCE, EN PRÉSENCE DE MES MAITRES ET DE MES CONDISCIPLES, JE JVRE D'EXERCER LA MÉDECINE SVIVANT LES LOIS DE LA MORALE ET DE L'HONNEVR ET DE PRATIQVER SCRVPVLEVSEMENT TOVS MES DEVOIRS ENVERS LES MALADES, MES CONFRÈRES ET LA SOCIÉTÉ.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547404_0043

En témoignage de reconnaissance, d'affection et de respect, je dédie ce travail à mon Père, à ma Mère, à toute ma famille, à tous mes Maîtres, qui de tout leur cœur et de toute leur science, m'ont aidé, soutenu et formé.

M. D.

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR DE LAVERGNE
Professeur de Bactériologie et Parasitologie Médicale
Officier de la Légion d'Honneur

A mes Juges :

M. LE PROFESSEUR MAURICE PERRIN
Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ABEL
Chargé du Cours de Pathologie interne
et de la Clinique des Maladies tuberculeuses
Chevalier de la Légion d'Honneur

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ KISSEL
Chargé du Cours de Clinique et Propédeutique médicale

AVANT PROPOS

Il nous est agréable de pouvoir témoigner à Monsieur le Professeur de LAVERGNE notre admiration et de l'assurer de notre reconnaissance. Il fut à nos yeux le clinicien attentif mettant bien en relief le symptome qui doit conduire au diagnostic et l'homme de laboratoire sachant apporter avec prudence à la Clinique les éléments nécessaires et indispensables; esprit curieux, perpétuellement en éveil, il fut un maître à l'enseignement clair, lumineux et vivant. Au cours de notre stage comme externe à son service des Maladies Contagieuses, il nous apprit à observer le malade avec patience et avec méthode, à le respecter et à ne jamais tenter une thérapeutique dont l'efficacité pouvait être douteuse ou dangereuse. Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fit en nous confiant ce sujet de thèse et en acceptant d'en présider la discussion. Pendant l'élaboration de ce travail, nous avons trouvé en lui, aide et encouragement. Qu'il soit assuré d'avoir laissé en nous une empreinte médicale profonde.

Monsieur le Professeur PERRIN nous a toujours accueilli avec sa bonne grâce coutumière. Nous lui devons nos notions de Phtysiologie. Il nous a plu de trouver en lui, outre les grandes qualités professionnelles, un sens social très aigu et un fervent continuateur des traditions.

Nous sommes grandement redevable à Monsieur le Professeur ABEL. C'est à lui que nous devons nos premiers contacts avec le Malade : il nous enseigna par son exemple à nous pencher sur lui avec sollicitude, et à l'interroger avec tact et discrétion. Enfin, il prodigua à notre Père, ses soins avec tant d'attention et tant de délicatesse que de cela nous lui devons une vive reconnaissance.

Monsieur le Professeur KISSEL nous est avant tout, un exemple de volonté et de travail : nous avons assisté et applaudi à ses rapides succès; nous avons été particulièrement heureux de le rencontrer dans divers services où nous avons pu apprécier sa science et son sens clinique.

Le Docteur Louis MATHIEU nous admit dans son service comme externe. Sa forte personnalité médicale et son sens aigu de la maladie furent l'objet de notre constante admiration. Il contribua également par sa science à prolonger la vie de celui qui méritait toute notre piété filiale; qu'il en soit remercié.

A tous nos MAITRES de la Faculté et des Hôpitaux, qui assurèrent notre formation, notre plus vive gratitude

et en particulier à ceux dont nous avons été l'externe, Messieurs les Professeurs André, Bodart, Caussade, Jeandelize, Michel, Mutel et Richon.

Nous devons enfin un témoignage d'amicale reconnaissance à nos anciens Chefs de Clinique qui furent toujours pour nous d'un bon conseil. Le Docteur Helluy, chef de Clinique aux Maladies Contagieuses nous accorda sa sympathie et fut pour nous un aide et un collaborateur précieux dans la rédaction de ce travail.

St-Nicolas, le 6 Décembre 1938.

INTRODUCTION

L'utilisation des sulfamides en thérapeutique, est de date récente. La découverte du corps primitif est dûe aux recherches d'HOERLEIN et aux travaux de MIETZSH et KLARER.

C'est en 1935 que DOMAGK étudiant cliniquement et expérimentalement la sulfamido-chrysoïdine (PRONTOSIL), remarquait ses propriétés anti-infectieuses puissantes dans l'infection streptococcique de la souris.

Or, on observa que les sulfamides se révélaient également efficaces dans les infections dûes à d'autres germes et en particulier celles à méningocoques. Les premières observations de méningites humaines guéries par l'administration de ce produit furent publiées et actuellement la chimiothérapie par les sulfamides a conquis une place de premier plan dans le traitement des méningites et particulièrement des méningites à méningocoques.

Nous nous proposons dans ce travail de donner l'essentiel des connaissances actuelles sur la chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale par les dérivés sulfamidés.

La première partie comprendra d'abord une rapide énumération des divers composés chimiques sulfurés qui ont été utilisés;

— Puis un exposé des diverses conceptions émises sur le mode d'action de ces produits dans l'organisme vivant;

— Une étude de la diffusion des sulfamides dans l'organisme, à laquelle sera jointe une méthode de dosage, fera suite;

— Les preuves expérimentales de l'action des sulfamides sur les méningocoques seront rappelées;

— Enfin nous apporterons les observations cliniques des malades traités.

Dans la deuxième partie, un jugement d'ensemble sera porté après avoir opposé les résultats de cette thérapeutique nouvelle à ceux des autres modes de traitement.

— Nous poserons les indications des sulfamides dans la prévention;

— Nous établirons ensuite le mode de traitement dans la maladie avec sa posologie;

— Enfin après avoir indiqué les incidents ou accidents observés, concomittants ou postérieurs à ce traitement, nous déposerons nos conclusions.

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre I

LES SULFAMIDES

Les corps sulfamidés se classent en deux groupes : *les sulfamidés azoïques* plus ou moins colorés et, *les sulfamidés non azoïques* blancs.

Le caractère commun est la fonction sulfamide.

Les produits colorés sont les plus anciens : il faut en citer deux.

Le Prontosil ou chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine de Domagk, qui répond à la formule suivante :

$$NH^2\,SO^2 - C_6H_4 - N = N - C_6H_3(NH^2) - NH^2,\ HCL$$

et le Rubiazol ou carboxy-sulfamido-chrysoïdine, produit français de formule :

$$NH^2\,SO^2 - C_6H_4 - N = N - C_6H_3(NH^2)(COOH) - NH^2$$

Les sulfamidés non azoïques sont des produits blancs : les uns, les para-amino-phényl-sulfamides (1162 F. SEPTOPLIX-NÉOCOCCYL-LYSOCOCCINE) ont pour formule

$$NH^2\ SO^2 - \langle\!\!=\!\!=\!\!=\!\!\rangle - NH^2$$

les autres sont des dérivés de substitution sur l'amine, parmi lesquels il faut citer la benzyl-amino-phényl-sulfamide (46 R. P., SEPTAZINE)

$$NH^2\ SO^2 - \langle\!\!=\!\!=\!\!=\!\!\rangle - NH - CH^2\ C^6\ H^5$$

et le p. amino-phényl-sulfonyl-amino-phényl-diméthyl sulfamide (ULIRON).

Ces corps très peu solubles ne peuvent être utilisés que par la voie buccale.

Il en existe d'autres de solubilité plus grande qui peuvent être employés en injections. Il faut citer parmi eux le produit spécialisé sous le nom de « SOLUSEPTAZINE », qui répond à la formule :

$$NH^2\ SO^2 - \langle\!\!=\!\!=\!\!=\!\!\rangle - NH - \underset{\displaystyle SO^3Na}{\underset{|}{CH}} - CH^2 - \underset{\displaystyle SO^3Na}{\underset{|}{CH}} - C^6\ H^5$$

Citons enfin d'autres corps, d'apparition plus récente, préparés avec des amines organiques (EWINS et PHILLIPS) l'aminopyridine en particulier. Parmi ces corps, il faut mentionner le 693 (DAGENAN) ou α (para-amino-phényl-sulfamido) pyridine, de formule :

$$CH \langle\!\!\begin{matrix} CH & CH \\ =\!\!=\!\!=\!\!= \\ CH & N \end{matrix}\!\!\rangle C - NH - SO^2 - C \langle\!\!\begin{matrix} CH & CH \\ =\!\!=\!\!=\!\!= \\ CH & CH \end{matrix}\!\!\rangle C - NH^2$$

Chapitre II

MODE D'ACTION DES SULFAMIDES

Certains auteurs parmi lesquels Brocq, Burgers, Gley et Girard ont décrit une action « *in vitro* » des dérivés azoïques qui diminueraient la virulence des germes et leur colorabilité.

Les autres auteurs au contraire, ont constaté une importante opposition entre l'inactivité de la sulfamidochrysoïdine « *in vitro* » et sa puissante action dans les organes vivants. Ainsi Domagk avait remarqué que l'addition d'une solution de colorant azoïque à une culture microbienne semblait sans action sur le développement des germes. Colebroock, Kenny, Colebroock et Buttle, Long et Bliss, M. et Mme Trefouel, Nitti et Bovel, reprenant les mêmes expériences, arrivèrent aux mêmes conclusions.

Ce fut cette différence d'activité de la sulfamidochrysoïdine « *in vitro* et *in vivo* » qui conduisit certains auteurs à rechercher quel pouvait être le mode d'action des colorants azoïques dans l'organisme.

Pour Levaditi et Vaisman, l'action du colorant azoïque ne serait pas comparable à celle d'un antiseptique ou à celle d'une sorte de vaccin chimique susceptible d'immuniser l'organisme.

Ils ont montré en effet, que les animaux qui ont résisté à l'infection expérimentale grâce à un traitement, ne sont pas de ce fait devenus résistants à une nouvelle inoculation d'épreuve. De plus, le sang de la souris imprégné de ce produit est incapable de conférer l'état réfractaire à un sujet neuf de la même espèce. Ce n'est pas davantage par une excitation des moyens de défense de l'organisme, par une action sur la phagocytose ou sur le système réticulo-endothélial, qu'agit le corps azoïque, car le blocage de ce système par le cuivre colloïdal, ne modifie pas sensiblement la marche de l'expérience. Les auteurs admettent que la sulfamido-chrysoïdine transforme le germe microbien lui-même d'une façon particulière : elle empêcherait dans l'organisme vivant, et exclusivement dans cet organisme, l'encapsulation des germes qui ne pourraient plus revêtir leurs formes de résistance et seraient ainsi rendus vulnérables aux phagocytes. Il y aurait, en outre, une neutralisation des leucocydines et des hémolysines secrétées par le germe. En conclusion, pour MM. Levaditi et Vaisman, le sort définitif de la thérapeutique par les composés azoïques dépendra du potentiel défensif de l'organisme même : si ce potentiel est déficient « *ab ovo* » l'efficacité curative sera elle-même déficiente.

Cette vue sur le rôle du terrain dans la cure des infections est confirmée par les observations de M. Levy-Solal, dans l'infection puerpérale, et bien qu'il s'agisse

d'une infection à streptocoques les faits sont valables lorsque le méningocoque est en cause. Les manifestations se présentent comme une succession de modalités réactionnelles commandées à la fois par l'action novice du germe pathogène et par l'état du terrain : la virulence du germe peut varier soit par elle-même, soit par les conditions favorables fournies par l'organisme au développement du germe. De son côté, le terrain peut présenter des réactions variables : un terrain qui ne se défend pas au début est susceptible de réagir ultérieurement, spontanément ou sous l'influence d'une thérapeutique adéquate, inversement, un terrain qui se défend bien tout d'abord, peut devenir défaillant.

Pour apprécier l'état du terrain organique cet auteur a recouru à l'emploi systématique de l'intra-dermo-réaction au filtrat de streptocoques. Il a constaté que si l'intra-dermo-réaction peut demeurer constamment positive, l'évolution se faisait vers la guérison; si elle était négative, l'évolution était fatale : les variations de la réaction tantôt positive, tantôt négative, et *vice-versa*, coïncidaient avec les oscillations de l'état général vers un fléchissement ou vers une amélioration. Lors du traitement de l'infection puerpérale avec le Rubiazol « les guérisons ne concernaient que les femmes, chez lesquelles l'intra-dermo-réaction était positive, c'est-à-dire, dont le terrain conservait ses moyens de défense. Inversement, nous n'avons jamais vu les composés azoïques eux-mêmes donner des résultats favorables en cas d'intra-dermo-réaction négative ».

Ainsi, d'après ces auteurs, les corps azoïques ne doivent pas la plus grande part de leur activité à une exaltation des processus de défense de l'organisme, mais à une action directe sur le germe pathogène.

A l'Institut Pasteur, M. et Mme J. Trefouel, MM. Nitti et Bovet, collaborateurs de MM. Fourneau et Salimbeni, s'aperçurent que la fonction azoïque sur laquelle était liée la fonction colorante, était séparable de l'action anti-streptococcique, et ils découvrirent un nouveau corps incolore, le *para-amino-phényl-sulfamide* ou 1162 F., qui pour eux serait le corps réellement actif.

Ils en donnent d'ailleurs les preuves chimiques, biologiques et bactériologiques, suivantes :

1° Influence de la position relative de la fonction sulfamidée et de la fonction aminée : la comparaison entre les 3 isomères ortho, méta et para-amino-phényl-sulfamide a montré que le déplacement de la fonction amine dans le 1162 F., fait disparaître l'activité thérapeutique.

2° Le remplacement de la fonction sulfamide par diverses fonctions comme NH^2, CN, SO^3H, NO^2, $CONH^2$, conduit à des produits inactifs.

3° Les substitutions sur la fonction sulfamide ne suppriment pas l'activité de ces substances, mais la diminuent progressivement. Ainsi furent expérimentés quelques dérivés mono et disubstitués par des radicaux, méthyl, éthyl, propyl, butyl, isobutyl, allyl.

4° Le remplacement de la fonction amine par un autre radical, aboutit à des échecs.

5° Les dérivés de substitution sur l'amine donnent des produits actifs et inactifs.

6° Les substitutions faites sur le deuxième noyau du Prontosil ou du Rubiazol ont donné des corps ayant une activité semblable à ces derniers.

7° Biologiquement des animaux sensibilisés à la triamine réagissaient alors, non seulement à ce corps, mais au Rubiazol et au Prontosil.

8° Enfin, le fait signalé par DOMAGK que le Prontosil est inactif « *in vitro* » et exerce son action « *in vivo* » se trouverait expliqué; la sulfamido-chrysoïdine étant réduite dans l'organisme en 1162 F. qui est bactéricide.

COLEBROOCK et LONG ont en effet trouvé le 1162 F. actif « *in vitro* » sur le streptocoque β hémolytique, ROSENTHAL, LONG, NITTI, sur le pneumocoque, BRANHAM, sur le méningocoque.

Ces auteurs distinguent deux modes d'action du para-amino-phényl sulfamide suivant sa concentration : l'*action bactéricide* obtenue par des doses importantes et l'*action bactériostatique* caractérisée par un arrêt du développement des germes et réalisée par des concentrations faibles.

Si l'on sait d'autre part, que le sulfamide manifeste « *in vitro* », des propriétés bactéricides à de faibles concentrations semblables à celles que l'on peut retrouver dans les humeurs des animaux traités par ce produit, on comprend l'immense intérêt pratique de ces constatations.

COLEBROOCK et BUTTLE, les ont d'ailleurs mises en évidence.

Ils ont en effet constaté que le sang des malades traités par le sulfamide (1162 F.), présentait des propriétés bactéricides lorsqu'il était recueilli et ensemencé avec un nombre limité de germes (streptocoques).

Gay a observé des propriétés bactériostatiques du sang de lapin défibriné et de son sérum, lorsque cet animal était traité par le para-amino-phényl-sulfamide; Long et Bliss, au contraire, n'ont pas pu reproduire ces expériences.

Kenny en utilisant l'urine de malades, Gray avec l'exsudat pleural du lapin et Mellon et Bambas en opérant avec le liquide céphalo-rachidien, ont noté que les humeurs acquiéraient un pouvoir bactériostatique important après l'administration de 1162 F.

C'est alors qu'interviendraient les facteurs naturels de défense de l'organisme et en particulier la phagocytose sur les germes plus ou moins altérés par le sulfamide.

Une expérience de Buttle viendrait étayer cette conception.

Soient deux échantillons de sang : l'un renfermant des leucocytes et l'autre pas; ils sont additionnés d'une quantité semblable de sulfamide et ensemencés avec une même culture de streptocoques hémolytiques (1.200 cocci par cc.). On les compare à des sangs normaux.

Pendant les deux premières heures, il n'y a pas de différence notable entre les divers échantillons. Mais vers la sixième heure, le tube contenant du sang dépourvu de leucocytes, voit la multiplication des germes s'arrêter tandis que le tube renfermant le sang avec tous ses éléments figurés devient progressivement stérile. Cet-

te expérience permet de penser que les germes ne sont une proie facile pour les leucocytes, qu'après avoir été pendant un certain temps en contact avec le sulfamide.

En résumé, on peut dire avec MM. Trefouel, Nitti et Bovet, que le para-amino-phényl-sulfamide « exerce directement et sans transformation préalable, une action toxique sur les germes microbiens qui se trouvent alors directement vulnérables et sont secondairement détruits et éliminés par les processus normaux de défense de l'organisme ».

Ainsi en pathologie, dans l'organisme vivant, un contact direct entre les germes à détruire et les sulfamides serait donc indispensable.

Chapitre III

ETUDE DE LA DIFFUSION DES SULFAMIDES DANS L'ORGANISME : MÉTHODE DE DOSAGE

Cette constatation amène naturellement à rechercher si en toutes circonstances, quel que soit le siège de l'infection, le sulfamide ingéré par le malade peut parvenir assez vite et à concentration suffisante au contact même des germes pathologiques.

Il faut donc savoir doser le sulfamide. En 1937, Puller, puis Marshall et ses collaborateurs, mirent au point des méthodes de dosage de ce corps dans les humeurs de l'organisme (sang, urine, liquide céphalo-rachidien).

Ce sont ces méthodes modifiées, telles qu'elles sont pratiquées par Mlle Hamon du laboratoire de chimiothérapie de l'Institut Pasteur et rapportées par R. Martin à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

Méthode de dosage du para-amino-phényl-sulfamide dans les urines, le sang et le liquide céphalo-rachidien (méthode de Marshall modifiée) :

Dans cette méthode on compare la coloration obtenue entre le liquide à doser et l'α-naphtylamine à celle que donne une solution connue de sulfamide avec ce même réactif.

Réactifs nécessaires : acide trichloracétique à 50 %.

Solution de nitrite de soude à 0,1 % (0 gr. 10 dans 100 cc. d'eau distillée).

Saponine, solution à 0,5 ‰ (0 gr. 50 dans un litre d'eau distillée).

Diméthyl α-naphtylamine à 1/250 (2 cc. dans un mélange à parties égales d'alcool à 96° et d'acétone).

1° Dosage dans les urines

Les urines contiennent une quantité élevée de para-amino-phényl-sulfamide. Il est nécessaire de les diluer pour procéder au dosage. Une dilution à 1/20 ou bien à 1/50 est en général suffisante.

Dans un tube à essais :
- 6 cc. d'acide trichloracétique;
- 1 cc. d'urine diluée;
- 9 cc. d'eau distillée;
- 1 cc. solution de nitrite fraîchement préparée.

Agiter. Ajouter 5 cc. de la solution d'α-naphtylamine, agiter, lire le résultat 10 minutes après.

Désacétylation des urines : une partie du sulfamide se trouve dans les urines à l'état bloqué. Pour doser cette quantité on pratiquera une hydrolyse.

1 cc. d'urine non diluée;
2 cc. d'HCL à 1/10.

Chauffer au bain marie pendant 30 minutes à l'ébullition. Diluer et neutraliser avec la soude normale. Ainsi que précédemment la dilution à 1/10 ou 1/50 sera suffisante.

Doser comme précédemment.

Exemple : le dosage avant hydrolyse a donné le chiffre de 100 milligrammes de 1162 F. pour 100 cc. Après hydrolyse, la quantité retrouvée dans 1 cc. sera 130 milligrammes pour 100 cc. Ainsi 30 milligrammes se trouvaient dans l'urine à l'état bloqué.

2° Dosage dans le liquide céphalo-rachidien

Même technique que précédemment; il ne faut pas, en général, pratiquer de dilution, la quantité de 1162 F dans le liquide céphalo-rachidien ne dépassant pas 4 à 9 milligrammes pour 100 cc.

3° Dosage dans le sang

Prélever par voie veineuse quelques centimètres cubes de sang dans un tube contenant un cristal d'oxalate de potassium.

Dans un tube : 2 cc. de sang; 16 cc. de solution de saponine (attendre deux minutes pour que la lyse soit complète) ajouter petit à petit 2 cc. de la solution d'acide trichloracétique. Agiter. Attendre 5 minutes. Filtrer sur papier.

Dans un tube : 10 cc. du filtrat qui doit être parfaitement clair + 1 cc. d'eau distillée, 1 cc. de solution de nitrite, 5 cc. d'α-naphtylamine. Attendre 10 minutes et faire la lecture.

La lecture de tous ces dosages est obtenue par comparaison avec une échelle colorée obtenue comme suit.

4° Préparation de la solution étalon de sulfamide pour échelle colorée

Solution mère de sulfamide, 20 milligrammes pour 100 cc. d'H_2O (chauffer légèrement pour dissoudre, conserver à la glacière). Diluer cette solution au 1/20, soit 1 milligramme pour 100 cc. : solution B.

Procéder comme pour le dosage dans les urines en complétant le volume de solution de sulfamide à 10 cc. avant d'ajouter les réactifs.

			Sulfamide pour 100 cc.
0 cc. 5	solution B	+ 9 cc. H_2O	0 milligramme 5
1 cc.	—	+ 9 cc. H_2O	1 —
2 cc.	—	+ 8 cc. H_2O	2 milligrammes
3 cc.	—	+ 7 cc. H_2O	3 —
4 cc.	—	+ 6 cc. H_2O	4 —
6 cc.	—	+ 4 cc. H_2O	6 —
8 cc.	—	+ 2 cc. H_2O	8 —
10 cc.	—	+ 0 cc. H_2O	10 —

L'échelle colorée ne se conserve pas plus de 30 minutes.

Le taux de 1162 F retrouvé dans les urines, le sang et le liquide cépalo-rachidien est directement proportionnel à la quantité de sulfamide administrée par voie buccale.

Les chiffres obtenus sont de ce fait même variables.

urines	de 50 à 200 milligrammes
sang	de 2 à 10 —
liquide céphalo-rachidien....	de 2 à 9 —

Il faut citer également la méthode de dosage de Jauerneck et W. Gueffroy. Elle consiste à comparer à

des fils de laine teints avec des solutions connues de sulfamide, des fils de laine imprégnés du liquide à étudier.

Pour doser le Prontosil base, ils agitent pendant deux minutes, 5 cc. du liquide céphalo-rachidien à examiner, avec 2 cc. d'éther et le traitent par l'acide acétique dilué. Pour doser le para-aminol-benzol-sulfamide, ils procèdent à une diazotation et transformation en combinaison colorée.

Les résultats obtenus par les auteurs divergeants sur certains points sont cependant assez constants et dans leur ensemble identiques.

Marshall, Kendall, Emerson et Cutting constatent que le passage des sulfamides dans le sang est rapide. Il serait complet 4 heures après l'absorption du produit. Et on le trouverait ainsi rapidement dans le liquide céphalo-rachidien où sa concentration resterait cependant inférieure à celle du sang.

Buttle et Proom remarquent qu'en administrant le sulfamide « *per os* » il passe à une concentration suffisante dans le liquide céphalo-rachidien pour le rendre bactériostatique « *in vitro* ».

Jauerneck et Gueffroy qui ont mesuré la concentration des sulfamides dans le liquide céphalo-rachidien et le sang de quelques méningitiques, donnent les conclusions suivantes :

— La concentration du Prontosil base, est bien moindre dans le liquide céphalo-rachidien (0 mmg. 035 pour 100 gr.), que dans le sérum sanguin (10 mmg. 1 pour 100 gr.).

— Il en est de même, pour le Prontosil soluble (0,025 contre 5 mmg. 2 pour 100 gr.).

— Le para-amino-benzol-sulfamide, au contraire se retrouve presque aussi concentré dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien.

Mais d'autres facteurs sont aussi à considérer. Ainsi JAUERNECK et GUEFFROY pensent que la barrière des plexus choroïdes est facilement franchie quand il y a méningite purulente; elle le serait beaucoup plus difficilement dans les méningites légères.

Cependant, dans un cas de méningite grave, le Prontosil base, ne fut retrouvé dans le liquide céphalo-rachidien qu'au deuxième jour du traitement.

R. MARTIN, au contraire, donne des conclusions un peu différentes. Il a traité des méningites à streptocoques par les sulfamides et il a constaté que la concentration du sulfamide dans le sang et les urines montait rapidement entre le premier et le deuxième jour et plus lentement ensuite.

Mais pour lui, les méninges saines sont très perméables aux sulfamides qui se retrouvent dans le liquide céphalo-rachidien, à peu près à la même concentration que dans le sang tandis que la barrière hémato-encéphalique serait beaucoup plus difficile à franchir quand il y a méningite purulente.

De ces faits un peu contradictoires, nous pouvons cependant tirer certaines conclusions :

1° La perméabilité des méninges est encore mal connue, mais elle peut varier d'un sujet à l'autre et chez un même individu surtout au cours d'une méningite;

2° Dans les cas où les méninges sont bien perméables, un certain temps est nécessaire pour que le sulfa-

mide ingéré ou injecté dans les muscles puisse se retrouver en quantité appréciable dans le liquide céphalo-rachidien;

3° Les sulfamides passent rapidement dans les urines et en quantité importante. Pour maintenir un organisme sous leur action constante, il faut donc en multiplier les prises.

Chapitre IV

PREUVES EXPÉRIMENTALES DE L'ACTION DU SULFAMIDE CONTRE LE MÉNINGOCOQUE

L'action anti-microbienne des sulfamides fut d'abord étudiée dans les streptococcies et les recherches à ce sujet sont nombreuses. Les premiers, Buttle, Glay et Stephenson ont attiré l'attention sur leur efficacité dans l'infection méningococcique de la souris.

Proom reprit les expériences. Il augmente la virulence du méningocoque envers la souris en ajoutant à une suspension de germes de la mucine à 5 %, se conformant ainsi au procédé recommandé par Miller. Il inocule par voie intra-péritonéale la suspension virulente, et il aboutit aux conclusions suivantes :

1° Les sulfamides ont une remarquable propriété préventive : administrés en même temps que l'injection virulente, ils protègent la souris contre un million de

doses mortelles quelle que soit la souche de méningocoques inoculées. PROOM estime que la dose protectrice optima de sulfamide est de 10 milligr. en injection sous-cutanée et de 25 milligr. par administration buccale. Le traitement a son maximum d'efficacité s'il est répété à la cinquième et à la vingt-quatrième heure. La plupart des souris traitées survivent, les témoins meurent en 24 ou 48 heures. En outre, chez les souris traitées qui n'ont pas survécu, on ne retrouve dans le sang aucun méningocoque.

2° Le pouvoir protecteur du sulfamide s'avère inefficace, si le traitement est pratiqué trop tardivement en général, le sulfamide serait sans effet lorsque la septicémie est apparue.

En 1937, LEVADITI et VAIMAN renouvellent l'expérimentation et apportent des faits nouveaux. Ils emploient une technique semblable et infectent les animaux avec les 3 souches de méningocoques.

Voici résumés dans un tableau, les résultats de leurs expériences.

Méningocoques	Nombre de souris témoins survivantes	Nombre de souris guéries ayant été traitées par :	
		Rubiazol	Para amino phényl sulfamide
A	0 sur 5	8 sur 10	4 sur 5
B	0 — 5	5 — 10	4 — 5
C	1 — 5	7 — 10	3 — 5
		soit : 66 %	soit : 73 %

Ce tableau fait donc clairement ressortir quelques faits :

D'une part, la mortalité considérable (80 à 100 %) des souris témoins et d'autre part, la survie très fréquente (66 à 73 %) des souris traitées par les sulfamides. Il montre également que la thérapeutique est efficace quelle que soit la souche de méningocoques inoculée.

Levatidi et Vaisman ont aussi remarqué que chez les animaux traités qui ont succombé à l'infection, le décès paraissait retardé — entre 18 heures et 4 jours — tandis que les témoins mouraient de 18 à 24 heures, après l'inoculation.

Enfin, les auteurs font observer que les deux produits employés paraissent sensiblement aussi actifs, et que l'efficacité légèrement plus grande du para-amino-phényl-sulfamide peut n'être qu'apparente. En effet, les deux corps ont été employés à poids égal — 10 milligr. —; or, le poids moléculaire du Rubiazol est double de celui du para-amino-phényl-sulfamide et d'autre part, la fonction qui semble conférer à ces dérivés le plus d'activité, est le groupement « sulfamide ».

Au point de vue anatomo-pathologique chez les animaux morts, on constate une pullutation des germes qui avait commencé dès la huitième heure. Au contraire les souris traitées présentent un maximum de méningocoques vers la sixième ou huitième heure, puis leur nombre diminue progressivement pour disparaître vers la vingtième heure après l'inoculation. La leucocytose mono et polynucléaire est alors très prononcée. Les méningocoques augmentent de volume, alors que leurs affinités tinctoriales diminuent.

Chapitre V

OBSERVATIONS CLINIQUES

Ces recherches théoriques devaient bientôt aboutir à des réalisations pratiques. L'efficacité des sulfamides à des doses peu ou pas toxiques chez des animaux atteints de méningococcémie, autorisait en effet son utilisation chez l'homme.

Nous avons recherché les observations publiées jusqu'à ce jour de méningites cérébro-spinales traitées par les sulfamides. Nous en reproduisons plusieurs et nous apporterons enfin celles des malades traités à la Clinique des Maladies Contagieuses de Nancy.

La première observation publiée à ce sujet est à notre connaissance celle de Schmidt de Wurzbourg qui dès 1936, rapportait un cas de guérison par les colorants azoïques d'une méningite cérébro-spinale évoluant chez une fillette de dix ans.

Puis, en Avril 1937, FF. Schwentker, S. Gelman et P. H. Long, publièrent 11 observations de malades traités de la même façon : une solution à 0,8 % de sulfamide leur était administrée par les voies sous-cutanée et intra-rachidienne. Les auteurs notèrent que le liquide céphalo-rachidien était stérile dès le 1er jour parfois, toujours le 3me jour. Nous rapportons d'ailleurs le tableau dans lequel ces auteurs ont consigné leurs observations.

Proom et Buttle, Knights, ont publié des résultats semblables.

Pongratz signale également deux cas traités et guéris par l'association sérum sulfamide et un cas où le Prontosil seul fut employé.

Zendel et Greeberg rapportent un cas de méningite cérébro-spinale à rechutes, accompagnée de méningococcémie chez un sujet de 37 ans. La méningite fut améliorée et apparemment guérie à deux reprises par le sérum anti-méningococcique. Mais le malade présenta une deuxième rechute. Les auteurs abandonnèrent le sérum en raison des accidents sériques « terrifiants » qu'avait présenté le malade et appliquèrent alors la seule chimiothérapie — soit 40 cc. de Prontosil et 16 grammes de sulfanilamide — qui guérit le malade en 5 jours.

Januschke et Doppel signalent un cas de méningite cérébro-spinale épidémique traité et guéri par l'Uliron.

Willien (février 1938) aux Etats-Unis, signale la guérison de cinq méningites à méningocoques, obtenue par la seule sulfanilamide.

Une place spéciale doit être réservée aux observations d'Abbas-Amer et celles de MM. Muraz, Chirle et Queguiner.

Le premier pendant les 4 premiers mois de l'année 1938, a soigné 27 méningites à méningocoques :

7 par le sérum seul	6 décès	mortalité	86 %
20 par le sérum et par le sulfamide	5 —	—	25 %

Les autres auteurs ont traité au *Niger Français*, 397 méningites : pour des raisons matérielles la souche ne put être identifiée. Ils soignèrent :

49 par le sérum seul	11 décès	mortalité	22,4 %
23 par le sérum et par le sulfamide	2 —	—	8,7 %
54 par le sulfamide intra-rachidien	8 —	—	14,8 %
271 par le sulfamide « per os » exclusiv.	29 —	—	10,7 %

Ils notèrent que les cas traités par 2 injections intra-rachidiennes au lieu d'une seule donnèrent une mortalité presque nulle.

Les observations publiées en *France* sont encore peu nombreuses. Il faut citer outre celles que nous reproduisons, les observations de :

Bethoux-Gourdon et Rochedix qui ont guéri une méningite par l'association de la sérothérapie et de la carboxy-sulfamido-chrysoïdine administrée à la dose de 0 gr. 80 par jour, et ces auteurs font remarquer que l'amélioration de l'état de leur malade ne s'est produite qu'après l'application de la chimiothérapie.

Mornet et L'Ecluse qui ont aussi guéri une méningite cérébro-spinale par la carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Pujol et Guichou qui ont traité un homme de 52 ans atteint depuis 2 jours de méningite à méningocoques B. Ces auteurs n'ont fait qu'une injection de 20 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent. Ils ont ensuite

traité le malade uniquement par le sulfamide : 1 gr. de Soluseptazine en injection sous-cutanée et 3 grs de Septazine « *per os* ». Au 3me jour, l'apyrexie était complète et au 5me jour le liquide céphalo-rachidien était clair.

En résumé, si nous mettons à part les 397 malades traités au Niger Français par MM. Muraz, Chirle et Queguignier et les 27 cas d'observation d'Abbas-Amer, nous relevons jusqu'à ce jour (6 Décembre 1938), 37 observations de méningites cérébro-spinales à méningocoques publiées dans la Littérature médicale où le traitement sulfamidé est intervenu. Nous en reproduirons 11 et nous en versons au débat 9, dont 8 provenant du Service des Maladies Contagieuses de Nancy.

Parmi ces 46 observations le traitement uniquement sulfamidé fut pratiqué dans 22.

1° En France, nous relevons le cas cité par MM. Lerebouillet et Lelong encore que la sérothérapie fut utilisée mais tardivement (Obs. III), puis ceux de MM. Marquezy, Launay et Mlle Mage (Obs. IX et X), et enfin celui de Mme Zagdoun et Mlle Oemischen (Obs. XI).

2° A l'Etranger les 11 observations de FF. Schwentker, S. Gelman et P. H. Long que nous citons et 5 de Willien. Enfin, un cas rapporté par Pontratz et un autre par Januschke et Doppel.

Observation I

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Weill Hallé, S. S. Meyer (Soc. Méd. Hôp. Paris, 29-10-37).

Peu de sérum. Précocité du traitement chimique. Guérison

L'enfant Gérard H.., âgé de 13 mois, est entré à l'hôpital le 24 Juin 1937 pour un état général grave s'accompagnant de purpura.

D'emblée on était frappé par l'abattement, l'aspect profondément infecté de ce petit malade. Son teint est pâle, grisâtre, ses yeux creusés, sa respiration rapide et superficielle : température 41°, pouls 140.

Aucun autre signe objectif, sinon l'existence de petites taches purpuriques discrètes sur la face antérieure de l'avant-bras gauche et sur le 1/3 inférieur de la face antéro-externe de la jambe droite.

Le 25 *Juin :* L'après-midi, la température qui avait baissé à 38°6 atteint 40° et l'on note une légère raideur de la nuque. Une ponction lombaire ramène un liquide très louche : 10 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent sont immédiatement injectés.

Le 26 *Juin :* Même thérapeutique. Le laboratoire identifie un méningocoque B., par agglutination. On décide d'utiliser dès lors le sulfamide comme unique traitement. L'enfant reçoit 1 gr. 50 de sulfamide « *per os* » en 3 prises.

Température : 37°8 le matin, 39°6 le soir.

Le 27 *Juin :* Moins de 24 heures après la première prise, la température du matin est à 37°. Elle ne remontera plus.

Les signes méningés sont intenses.

Continuation du traitement.

Le 28 *Juin :* Une ponction lombaire ramène un liquide « *eau de roche* », stérile avec encore de nombreux leucocytes. Le traitement est poursuivi dans les mêmes conditions.

Le 30 *Juin :* La dose de sulfamide est portée à 2 gr. en quatre fois. L'état général s'améliore. Nouvelle ponction, liquide clair. La dose de sulfamide est ramenée à 0.50 gr. par jour en 3 fois. Reprise de l'alimentation.

Le 6 *Juillet :* Accident sérique sous forme d'éruption urticarienne. Le traitement est suspendu.

Le 24 *Juillet :* L'enfant quitte le service le 24 Juillet en très bon état. Revu depuis à intervalles éloignés, c'est un enfant superbe, gai, en parfaite santé, d'une intelligence précoce et éveillée.

En résumé : Le traitement a transformé en moins de 48 heures un liquide purulent et fourmillant de méningocoques B. en un liquide clair et définitivement stérile. « Assurément cette thérapeutique n'a pas été unique. On peut douter que l'injection de 20 cc. de sérum polyvalent en deux jours ait pu amener pareille transformation dans une méningite à méningocoques B. du nourrisson. Tout au plus, peut-on supposer que cette sérothérapie a constitué un adjuvant à l'action de la sulfamide ».

*
* *

Observation II

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Armand Delille, Lestocquoy, Tiffenau, Woilnetz et S. S. Meyer
(Soc. Méd. Hôp. Paris)

Etat grave. Traitement mixte sérum et sulfamide. Intolérance aux sulfamides ayant nécessité leur suppression. Guérison

Le 30 Août 1937 à 16 h., l'enfant Maria R.., âgée de 4 ans, est amenée à l'Hôpital des Enfants malades et reçue au pavillon Grancher. Elle présentait un syndrome méningé typique.

Les premiers signes de l'infection remontaient à 48 heures, le début fut rapide, marqué par la céphalée avec douleurs diffuses de l'insomnie, de l'agitation et quelques vomissements. Un praticien appelé fit diriger d'urgence la petite malade sur l'hôpital. Aucun antécédent notable ne fut signalé par les parents.

Le 30 *Août :* A l'examen, on constatait des signes méningés nets. Attitude cambrée, raideur de la nuque, signe de Kernig. En outre, les réflexes tendineux rotuliens étaient abolis, les pupilles étaient irrégulières, mais le regard vague et abattu. L'état général était très altéré, l'enfant agitée, geignait au moindre examen. Pouls rapide et petit, température 37°. Une ponction lombaire pratiquée ramena un liquide franchement purulent très hypertendu.

Examen chimique : Albumine : 0,95.
Sucre : disparu.

Examen cytologique : Plus de 350 éléments par mcc^3 à la cellule de Nageotte, pas de lymphocytes, très nombreux polynucléaires altérés.

Examen bactériologique : Présence de quelques diplocoques Gram négatifs. La culture a été identifiée à l'Institut Pasteur comme étant une culture de méningocoques B. agglutinée au 1/200, fermentant le glucose et le maltose.

Il fut pratiqué une injection intra-rachidienne de 20 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent, en injection sous-cutanée, 40 cc. de ce même sérum et 20 cc. de sérum anti-méningococcique B. En même temps, le traitement sulfamidé fut institué et on administra par voie buccale 2 grammes de cette substance en deux fois.

Le 31 *Août :* L'état de l'enfant demeure très sérieux : attitude en chien de fusil, tête rejetée en arrière, cambrée à l'excès, signe de Kernig et de Brudzinski (nuque). Vésicules d'herpès à la commissure droite. Agitations et cris. Au point de vue neurologique abolition totale des réflexes tendineux achilléens et rotuliens. Les pupilles sont égales, le réflexe cornéen persiste, mais regard vague et étrange.

On administre 4 gr. de sulfamide toujours par voie buccale dans la journée et par doses fractionnées.

Le 1 *Septembre :* L'enfant est plus agitée encore que la veille, le teint est plombé, le regard vague. L'enfant n'a pas uriné depuis la veille. Cependant, la ponction lombaire pratiquée le matin montre une modification importante du liquide céphalo-rachidien. Celui-ci n'est plus purulent, mais seulement louche.

Examen chimique : Albumine : 0,90.
Sucre : présence.

Examen cytologique :
Légère réaction lymphocytaire;
Diminution des polynucléaires.

Examen bactériologique :
Absence de méningocoques;

Les cultures restent négatives.

Urée sanguine : 0,96.

On administre 3 gr. de sulfamide.

Le soir l'état s'est encore aggravé bien que les signes méningés soient moins intenses. On impute cet état aux doses élevées de sulfamide.

Le 2 Septembre : Amélioration nette — les réflexes achilléens seuls ont réapparu.

La ponction lombaire retire un liquide louche à réaction lymphocytaire.

Le traitement sulfamidé est repris à dose faible, 2 gr. en deux prises.

Vers 14 h., l'enfant est plus abattu. On supprime définitivement la chimiothérapie.

La convalescence est longue. L'enfant est l'objet de petites infections répétées, mais banales.

Le 29 Octobre l'enfant est parfaitement bien portant.

Il ne reste aucune séquelle de cette méningite.

En résumé : l'enfant a reçu :

1° 20 cc. de sérum anti-méningocoque B intra-rachidien et 40 cc. de sérum polyvalent.

2° 10 gr. de sulfamide « *per os* ».

3° Il semble qu'il y ait eu intolérance nette à la chimiothérapie (symptome d'irritation rénale).

*
**

Observation III

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES DE SOUCHE INDÉTERMINÉE

Lereboullet et Lelong (Société de Pédiatrie)

Précocité et intensité du traitement sulfamidé. Guérison rapide

Il s'agissait d'une enfant de 17 mois antérieurement suivie dans le service pour une syphilis congénitale possible et traitée par le sulfarsénol.

Elle est admise le 17 Janvier 1938 dans un état alarmant : malaise, fièvre élevée (40°), torpeur, jambe droite rétractée spontanément et maintenue en flexion. Une ponction lombaire donne issue à un liquide franchement louche, très riche en polynucléaires et des diplocoques Gram négatifs.

Le 17 *Janvier :* On donne 2 gr. de 1162 F. en 4 comprimés « *per os* ».

Le 18 *Janvier :* 3 gr. de 1162 F. — amélioration de l'état général.

Les 19 *et* 20 *Janvier :* En plus du traitement sulfamidé, on injecte 10 cc. de sérum polyvalent. Le liquide céphalo-rachidien était devenu clair et stérile.

Désormais, la dose de 1162 F. est progressivement diminuée. L'état général redevient bon, la torpeur disparaît, le membre inférieur droit a repris une position normale.

En résumé : 1° Traitement d'abord sulfamidé à la dose moyenne de 2 gr. par jour;

2° La sérothérapie n'est intervenue que tardivement alors que l'infection semblait devoir rétrocéder.

Observation IV

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Weill-Hallé, Cocheme, Mlle Hauptmann (Société de Pédiatrie)

Traitement mixte. Stérilisation en 3 jours du liquide céphalo-rachidien. Evolution rapide vers la guérison chez un nourrisson issu d'un milieu suspect. Cependant épendymite séreuse

Un nourrisson de 9 mois entre à la nouvelle crèche le 28 Décembre 1937 : il provient d'un milieu très suspect, probablement bacillaire et en outre alcoolique. Il présente une cuti-réaction très positive et une radiographie pulmonaire montre une assez grave réaction péri-hilaire.

Le 10 *Janvier* apparaît un syndrome méningé extrêmement intense. La ponction lombaire ramène avec difficulté un liquide purulent, laiteux, épais avec de véritables fausses membranes.

Examen cyto-bactériologique : nombreux diplocoques Gram négatifs. Abondance de polynucléaires très altérés. Une culture suivie de l'épreuve d'agglutination devait révéler qu'il s'agissait de méningocoques B.

On injecte dans les espaces sous-arachnoïdiens 15 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

Le 11 *Janvier :* On fait absorber 1 gramme de para-amino-phényl-sulfamide « *per os* ».

Le 12 *Janvier :* Aucune amélioration. On réinjecte dans le rachis, 10 cc. et 30 cc. sous-cutané. Mais désormais l'enfant reçoit régulièrement 2 comprimés de 0.50 et un suppositoire de 1 gr. de para-amino-phényl-sulfamide.

Le 13 *Janvier :* Le liquide céphalo-rachidien est encore trouble, mais il est aseptique à l'examen direct et à la culture.

Le 14 *Janvier.* Liquide « *eau de roche* ».

Le syndrome infectieux disparaît, mais subsiste le syndrome méningé clinique en rapport avec une hypertension du liquide céphalo-rachidien.

Le traitement est arrêté définitivement le 21 Janvier.

Il n'existe chez lui, aucune séquelle de la méningite.

En résumé : le nourrisson a reçu :

1° 25 cc. de sérum polyvalent intra-rachidien;
30 cc. de sérum polyvalent sous-cutané.

2° A partir du 2me jour et pendant 19 jours, d'abord 1 gr. (le 11 Janvier), puis 2 gr. de para-amino-phényl-sulfamide.

3° Existence d'une épendymite séreuse.

*
**

Observations V et VI

MÉNINGITES A MÉNINGOCOQUES DE SOUCHE INDÉTERMINÉE

R. Clément (Société de Pédiatrie, 15-2-38)

Réaction épendymaire, un cas d'hydrocéphalie

L'auteur signale qu'il a traité deux méningites cérébro-spinales à méningocoques, ayant le caractère commun d'avoir toutes deux un liquide céphalo-rachidien trouble et hémorragique. Le sel utilisé fut le chlorydrate de sulfamido-chrysoïdine par voie buccale.

1er cas

Un nourrisson de 30 mois a guéri sous l'influence de la sérothérapie intra-rachidienne et sous-cutanée associée à la médication sulfamidée. La chute de température et le retour à la normale du liquide céphalo-rachidien, furent obtenus en 6 à 7 jours, puis sont survenues une ascension thermique et une reprise des contractures en rapport avec des accidents méningés d'origine sérique qui ont cédé en quelques jours. Guérison complète et sans séquelles.

2e cas

Le second avait 5 mois et n'a été vu que le 4me ou 5me jour de la maladie. L'association de la sérothérapie intra-rachidienne et intra-musculaire et de la prise de deux comprimés par jour de

25 ctg. de sulfamido-chrysoïdine a produit une amélioration très nette, la disparition de la température, mais la fontanelle est restée très bombée et tendue, l'enfant a commencé à maigrir et à mal s'alimenter. Deux ponctions ventriculaires ont permis de se rendre compte que le liquide des ventricules était normal, eau de roche, tandis que le liquide céphalo-rachidien continuait à être trouble. Actuellement, l'hydrocéphalie est en train de se développer, les sutures cèdent et la tête augmente progressivement de volume.

*
**

Observations VII et VIII

MÉNINGITES A MÉNINGOCOQUES B

Léon Tixier (Archives de Médecine des Enfants, Octobre 1938)

Méningite cloisonnée. Rapide amélioration dès l'administration de sulfamide. Guérison

1er cas

Un nourrisson de six mois après une incubation de six jours présente un syndrome méningé caractéristique. Les ponctions lombaire et sous-occipitale ne permettent pas au liquide céphalo-rachidien de s'écouler — la ponction ventriculaire ramène un liquide purulent : on injecte 50 cc. de sérum polyvalent. Les identifications devaient montrer qu'il s'agissait du méningocoque B.

Le lendemain l'état est stationnaire : on abandonne le sérum et l'enfant absorbe 3 comprimés de Néococcyl par jour — 24 heures après le liquide céphalo-rachidien est absent de germes.

Après une forte réaction sérique qui rendit difficile l'interprétation des signes cliniques, l'enfant est guéri 15 jours après l'institution du traitement qui avait été interrompu 4 jours

En résumé :

1° Méningite à méningocoques B, avec cloisonnement. Injection de 50 cc. de sérum polyvalent intra-ventriculaire.

2° Absorption de 1 gr. 50 de sulfamide par jour et pendant 11 jours, soit : 16,50.

2e cas

Septicémie. Peu de sérothérapie. Intensité du traitement sulfamidé. Guérison

Odette S.., âgée de 21 mois, entre au service une semaine après avoir présenté une éruption du type rubéole avec température, vomissements. Elle a les signes cliniques de méningite. La ponction lombaire confirme le diagnostic et le laboratoire identifie un germe de la souche B. On fait 20 cc. de sérum, puis immédiatement on institue un traitement chimique à doses progressiment décroissantes : d'abord, 4 comprimés de Néococcyl, puis cessation du traitement après absorption de 13 gr. de sulfamide en 10 jours. Guérison.

*
**

Observation IX

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Marquezy, Launay et Mlle Mage (Soc. Méd. Hôp. Paris 24-10-38)

Traitement uniquement sulfamidé. Après stérilisation du l. c. r. réapparition des germes. Guérison

Le jeune B.., 16 ans, se plaint le 28 Juin 1938 de céphalée persistante et qui s'accroît les jours suivants. Il est admis à l'hôpital Bichat le 2 Juillet.

Le 3 *Juillet.* Apparition des signes méningés. Une ponction lombaire donne issue à un liquide louche contenant de nombreux lymphocytes et une grande abondance de polynucléaires. Une culture révèle la présence de méningocoques qui furent identifiés ultérieurement comme appartenant à la souche B.

Le 4 *Juillet.* Le malade est transféré à l'hôpital Claude Bernard. Une nouvelle ponction est pratiquée et l'on donne « *per os* » un gramme de 1162 F. et 0 gr. 50, toutes les deux heures, soit 6 gr.

Le 5 *Juillet.* Le liquide céphalo-rachidien est moins trouble. On pratique une injection dans le rachis de 20 cc. d'une solution à 0,8 % de 1162 F. On continue l'administration « *per os* » : 7 gr.

Du 6 *au* 9 *Juillet.* On pratique chaque jour une ponction lombaire, le liquide est de plus en plus clair, les cultures ne poussent pas. Chaque jour, injection intra-rachidienne (10-10-8-4 cc.) et administration « *per os* » de 7 gr.

Le 10 *Juillet.* Amélioration considérable de l'état général.

Le 11 *Juillet.* Malgré l'amélioration des symptomes on a la surprise, après ponction lombaire de retrouver des méningocoques à l'examen direct. On pratique une injection dans le rachis de 6 cc. de 1162 F.

Le 12 *Juillet.* Liquide clair et stérile.

Du 13 *au* 17 *Juillet.* Ponction lombaire quotidienne et injection intra-rachidienne de 1162 F.

Le malade sort guéri le 6 Août.

En résumé : Le malade a reçu :

1° 90 gr. de sulfamide par la bouche, à raison de 7 gr. par jour, pendant 7 jours, en doses fractionnées, puis à doses décroissantes pendant les 12 jours suivants;

2° 117 cc. de solution de 1162 F. à 8 %, soit 0 gr. 936, en injection intra-rachidienne.

***

Observation X

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES DE SOUCHE INDÉTERMINÉE

Marquezy, Launey et Mlle Mage (Soc. Méd. Hôp. Paris, 26-10-38)

Forme ambulatoire. Traitement sulfamidé. Guérison

Gat.., 55 ans est pris le 2 septembre 1938 de céphalée, de douleurs articulaires et de fièvre.

Le 13 *Septembre.* Devant l'apparition des signes méningés le malade entre à l'hôpital Tenon. La température est à 37°8. La ponction lombaire donne issue à un liquide légèrement trouble. L'examen cytologique montre la présence de 294 éléments avec forte proportion de polynucléaires. L'examen bactériologique direct est négatif. La culture devait révéler l'existence de méningocoques.

On administre 5 grammes de 1162 F. « *per os* » dans la journée.

Le 14 *Septembre.* Le malade est transféré à l'hôpital Claude Bernard. Signes méningés discrets, mais torpeur et apathie extrême, obnubilation. La ponction lombaire donne un liquide légèrement trouble, contenant 0 gr. 40 d'albumine et 60 éléments par millimètre cube dont 65 % de polynucléaires. Pas de méningocoques à l'examen direct ni après la culture.

On administre pendant les premiers jours 5 gr. de sulfamide, puis des doses décroissantes, les 10 jours suivants.

Les signes méningés disparaissent rapidement. Seuls l'obnubilation intellectuelle et le trouble de la mémoire persisteront jusqu'au 5 Octobre.

La ponction lombaire du 3 Octobre retire un liquide clair et stérile.

En résumé : le malade a reçu 58 grammes de 1162 F. en 15 jours.

Dès le 2me jour, le liquide céphalo-rachidien est clair et stérile.

*
**

Observation XI

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Mme Zagdoun et Mlle Oemischen
Soc. Méd. Hôp. Paris, 14-11-1938.

Nourrisson de 16 mois. Etat grave. Traitement par la seule chimiothérapie. Guérison

L'enfant Georges P.., âgé de 16 mois, pesant 6 kilos 600, est hospitalisé le 20 Septembre 1938 à l'Hôpital des enfants malades dans le service du Docteur Darre pour état fébrile. Il est tombé malade brusquement l'avant-veille, le 18 septembre : vers midi, la mère a constaté qu'il était grognon et qu'il pleurait sans raison apparente; la température était alors de 39°8. Le soir et le lendemain l'enfant vomit à plusieurs reprises. Le 20 Septembre, il est hospitalisé.

C'est un enfant né à terme sans antécédents pathologiques sauf une rougeole compliquée de broncho-pneumonie survenue en Janvier 1938. Les parents et un frère aîné sont bien portants.

A l'entrée à l'hôpital, la température est à 38°3, les vomissements ont cessé. Il n'existe aucun signe méningé clinique; mais la gorge est rouge, encombrée de muco-pus, si bien qu'on pense à une rhino-pharyngite banale.

Le 21 *Septembre*, les vomissements reprennent. Il n'y a toujours pas de Kernig, mais la nuque paraît un peu moins souple que normalement; ausi pratique-t-on une ponction lombaire, qui ramène un liquide nettement purulent : on en retire 25 cc. et l'on injecte immédiatement dans le rachis 2 cc. d'une solution à 0,8 %

de para-amino-phényl-sulfamide. On donne en outre 2 grs de sulfamide « *per os* » (les comprimés sont donnés par quarts, un toutes les heures et demie).

Le 22 *Septembre,* le syndrome méningé s'accuse : raideur de la nuque manifeste, Kernig, strabisme, état semi-comateux avec mouvements carphologiques; température à 39°2. L'enfant reçoit alors 5 cc. de la solution de sulfamide par voie intra-rachidienne, 1 gr. 50 « *per os* », 0 gr. 50 en suppositoire.

Cette thérapeutique sera poursuivie pendant 12 jours; on en dépasse pas la dose de 10 cc. de la solution de sulfamide par voie rachidienne; les injections sont partiquées d'abord tous les jours, puis tous les deux jours jusqu'au 30 Septembre.

Le 23 *Septembre,* au point de vue clinique, l'état général est très amélioré; il persiste seule une certaine raideur de la nuque et du rachis.

Le 25 *Septembre,* l'enfant est complètement apyretique.

Le 28 *Septembre,* il n'y a plus aucun signe méningé clinique.

Les modifications du liquide céphalo-rachidien ont été à peu près parallèles à l'évolution clinique :

Première ponction : 350 éléments (Polynucléaires altérés);
méningocoques : +.
glucose : 0;
albumine : 1 gr. 74;

Seconde ponction : glucose : traces;
(22 Septembre) méningocoques : + (culture pauvre).

3me *et* 4me *ponctions :* réaction cellulaire 500 éléments (polynucléai-
(23 et 24 Septembre) res, mononucléaires);
glucose : traces;
albumine : 0 gr. 62 et 0 gr. 80;
culture négative.

5me *et* 6me *ponctions :* liquide clair, réaction cellulaire diminuée
(26 et 28 Septembre) (200 et 110 éléments) ;
albumine : 0,60;
culture négative.

Le traitement est poursuivi pendant 4 jours jusqu'au 2 Octobre, puis on diminue les doses, le traitement est suspendu le 6 Octobre.

La dernière ponction lombaire pratiquée *le* 7 *Octobre* montre un liquide céphalo-rachidien normal.

L'enfant quitte le service *le* 11 *Octobre* : il est gai, éveillé, voit, entend bien, son poids est de 9 kgs 750.

On le revoit *le* 27 *Octobre* : il est en parfait état et pèse 10 kgs 150.

Il faut signaler que les dosages de sulfamide dans le liquide céphalo-rachidien pratiqués pendant toute l'évolution de la maladie n'ont jamais montré que des concentrations relativement faibles, inférieures à 40 milligrammes.

En résumé : l'enfant a reçu :
1° 28 grs 50 de sulfamide dans les voies buccale et rectale.
2° 0 gr. 42 par voie intra-rachidienne.

***

OBSERVATIONS INÉDITES

Malades traités à la Clinique des Maladies Contagieuses de Nancy
Service de M. le Professeur DE LAVERGNE

OBSERVATION XII

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES DE SOUCHE INDÉTERMINÉE

TRAITEMENT SURTOUT SÉRIQUE. INTOLÉRANCE AU RUBIAZOL.
EPENDYMITE SÉREUSE. EVOLUTION LENTE
VERS LA GUÉRISON

Un nourrisson de 5 mois, Robert R... est adressé au service des Maladies Contagieuses le 25 Février 1938 avec le diagnostic de méningite.

Le 4 Février, le petit malade avait contracté une broncho-pneumonie qui avait évolué d'une façon heureuse. Le 19, le bébé vomit ainsi que les jours suivants en même temps qu'apparaissent les signes méningés.

Le jour de son entrée, l'état général est médiocre, il y a hypotrophie pondérale, le teint est infecté. Il présente en outre un syndrome méningé; les grands appareils sont normaux, on ne retrouve plus aucun signe de son affection pulmonaire.

Le 25 Février. Une ponction lombaire ramène 45 cc. d'un liquide louche et hypertendu (40 cm d'eau au manomètre de Claude). On injecte 40 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

Le laboratoire met en évidence dans le liquide, des polynucléaires altérés et des diplocoques Gram négatifs identifiés méningocoques.

Les 26, 27, 28 *Février,* les ponctions laissent soudre un liquide trouble de coloration jaune et d'aspect sérique. On injecte chaque fois 25 cc. de sérum polyvalent. Le traitement sulfamidé est institué dès le 26 et l'enfant prend « *per os* », 0 gr. 50 de Rubiazol.

Le 1er *Mars.* La température atteint 40°8. Le petit malade vomit ce qu'il boit, le syndrome méningé reste très accusé; en conséquence on pratique une injection intra-musculaire de 0 gr. 50 de Rubiazol.

Le 2 *Mars.* Même thérapeutique.

Le 3 *Mars.* Température 39°; téguments colorés, vomissements. La ponction lombaire laisse soudre avec lenteur un liquide céphalo-rachidien trouble et visqueux. Présence de méningocoques.

On injecte 40 cc. de sérum polyvalent intra-musculaire. On diminue les doses de Rubiazol : 0 gr. 15 par la voie intra-musculaire. La coloration disparaît le lendemain.

Du 4 *au* 10 *Mars,* vomissements moins fréquents. Le sérum est suspendu. L'enfant absorbe « *per os* » uniquement, 0 gr. 15 de Rubiazol. La température oscille autour de 37°5.

Le 11 *Mars,* on interrompt la chimiothérapie, car les téguments sont de nouveau colorés. Les vomissements sont rares. L'enfant devient souple.

Le 15 *Mars,* le liquide céphalo-rachidien est presque limpide, mais légèrement jaune. Lymphocytose à 80. Absence de germes.

Le 18 *Mars,* les signes méningés s'estompent, subsistent cependant des vomissements qu'une médication symptomatique fait cesser.

Le 29 Mars, reprise des vomissements et contracture du rachis. Pas de température. Une ponction lombaire ramène un liquide louche.

Cytologie : lymphocytes et quelques polynucléaires. Pas de germes. La médication sulfamidée est reprise à la dose de 0 gr. 25 de Rubiazol « *per os* ».

Le 2 Avril : Le liquide céphalo-rachidien est clair et il n'y a plus de vomissements.

Désormais, l'enfant évolue lentement vers la guérison; la chimiothérapie est interrompue le 8 Avril. On institue un traitement général reconstituant. La ponction lombaire du 29 Avril donne un liquide eau de roche, l'enfant est souple et reprend rapidement du poids. Il quitte la clinique, guéri, le 26.

En résumé : l'enfant a reçu :

1° Sérothérapie polyvalent 115 cc. intra-rachidien;
40 cc. intra-musculaire.

2° Traitement chimique : un total de 7 gr. 61, surtout « *per os* ».

3° Malgré le traitement sulfamidé probablement trop timoré, lenteur de l'évolution clinique vers la guérison.

4° Ependymite séreuse.

*
**

Observation XIII

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Etat très grave. Traitement mixte. Après une période d'aggravation, amélioration brusque. Intolérance tardive au rubiazol. Guérison

L'enfant Philippe R.., âgé de 7 ans est entré au service le 28 Février 1938.

Le 24 Février il avait été pris d'un violent frisson, avait vomi et se plaignait de céphalées. Le médecin consulté le 28 Février, porte le diagnostic de méningite et l'adresse au service.

A son entrée. l'enfant est pâle, lèvres et langue sèches et rôties, couché en chien de fusil, la tête est rejetée en arrière. Signes de Kernig et de Brudzinski nets. Les pupilles sont en légère mydriase, il n'y a pas d'inégalité pupillaire, ni de photophobie, ni de strabisme, cependant, il existe un nystagmus horizontal et vertical marqué surtout dans les positions extrêmes du regard.

Il n'y a aucun trouble de la motricité, de la réflectivité, ni de la sensibilité. On ne remarque ni érythème, ni purpura, ni herpès.

Le 28 *Février* on pratique une ponction lombaire, le liquide céphalo-rachidien est franchement louche, l'examen devait montrer de nombreux polynucléaires altérés, la présence de germes, qui seront identifiés comme Méningocoques B. On injecte 20 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

Le 1er *Mars.* Liquide céphalo-rachidien trouble : on retire 50 cc. et on réinjecte 40 cc. de sérum polyvalent.

On pratique une injection intra-musculaire de 0,50 de Rubiazol.

Le 2 *Mars,* le liquide est toujours trouble, on injecte 30 cc. de sérum et l'on renouvelle l'injection intra-musculaire de 0,50 de Rubiazol.

L'enfant qui présentait un point douloureux au niveau de l'apophyse mastoïde est le soir dans un état semi-comateux.

Le 3 *Mars*, on retire avec difficulté 20 cc. de liquide céphalo-rachidien, il sort de petits exsudats fibrineux. On injecte 15 cc. de sérum polyvalent dans les espaces méningés et 0,25 de Rubiazol dans les muscles.

La température qui était à 39° le matin, atteint 40°1 le soir.

Le 4 *Mars*, la température, 38°. Les signes cliniques s'amendent, diminution de la raideur de la nuque, abandon de la position en chien de fusil.

Le liquide céphalo-rachidien est plus clair que les jours précédents, on retire 40 cc. que l'on remplace par 30 cc. de sérum polyvalent. On fait absorber « *per os* », 1 gr. 25 de Rubiazol. L'urée sanguine est alors à 0 gr. 76.

Le 5 *Mars*, le liquide céphalo-rachidien s'écoule limpide, mais renferme 110 lymphocytes. Pas de germes. Néanmoins on lui susbtitue 30 cc. de sérum et l'on donne deux comprimés de Rubiazol à 0,25.

Le 7 *Mars*, on interrompt ce traitement à cause d'intolérance gastro-intestinale.

Dès lors, l'évolution se fait progressivement vers la guérison : les signes cliniques disparaissent. Des ponctions lombaires sont pratiquées les 7-10-15 et 21 Mars et donnent issue à un liquide céphalo-rachidien dont les cultures restent stériles.

L'enfant quitte le service guéri le 22 Mars.

Le laboratoire avait identifié un méningocoque B.

En résumé : le petit malade a reçu en 6 jours :

1° 165 cc. de sérum.

2° 1 gr. de Rubiazol intra-musculaire en deux jours dès le lendemain de son arrivée.

3° 3 gr. de Rubiazol « *per os* » par doses fractionnées en 5 jours et interrompues à cause de l'existence de troubles gastro-intestinaux (diarrhée).

Observation XIV

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Traitée le 15e jour. Etat très grave, après une période d'amélioration, mort

Micheline M.., une jumelle âgée de 5 mois était malade depuis 15 jours lorsque le médecin fut appelé. L'enfant avait maigri, vomissait et présentait des signes méningés. Aussi est-elle dirigée immédiatement vers le service.

A son arrivée, le 12 Mars, on constate les signes pathognomoniques de la méningite — l'enfant est couchée en chien de fusil, la tête rejetée en arrière, les signes de Kernig et de Brudzinski sont nets. Au niveau de l'appareil oculaire, il n'y a pas de paralysie — les pupilles qui réagissent à la lumière sont égales, mais en légère mydriase. Transit intestinal normal. Enfin, la température est à 39°. Il n'existe pas d'herpès. Très mauvais état général.

Le 12 *Mars,* un ponction lombaire donne issue à 25 cc. d'un liquide louche, qui s'écoule normalement.

L'examen cyto-bactériologique montre de nombreux polynucléaires altérés, la présence de germes qui seront identifiés comme méningocoques B.

On injecte 20 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

Le 13 *Mars,* la ponction lombaire ne laisse soudre aucun liquide.

Par voie sous-occipitale, on retire 25 cc. de liquide céphalo-rachidien trouble, et on injecte 20 cc. de sérum polyvalent.

Le 14 *Mars* on obtient difficilement 15 cc. de liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire remplacés par 10 cc. de sérum polyvalent.

Les 15 *et* 16 *Mars.* Nécessité de pratiquer la ponction haute; le laboratoire avait identifié le méningocoque B. On injecte chaque fois 20 cc. de sérum monovalent et le 16, on pratique également deux injections intra-musculaires de 5 ctg de Rubiazol.

Le 17 *Mars* l'état général est stationnaire, la température oscille entre 39°5 et 38°. Le liquide céphalo-rachidien retiré par ponction lombaire est louche, on en soustrait 30 cc. et on le remplace par 25 cc. de sérum monovalent.

Enfin, on pratique à 10 heures d'intervalle deux injections intra-musculaires, de 5 ctg de Rubiazol.

Les 18 *et* 19 *Mars,* les ponctions lombaires laissent soudre un liquide jaune, mais limpide. Apparition d'une coloration jaune des téguments. On injecte désormais 5 ctg. de Rubiazol dans les muscles et on en fait absorber 3 comprimés à 0,25 dans la journée. La coloration disparaît.

Le 24 *Mars,* le liquide céphalo-rachidien contient de nouveau de nombreux méningocoques. Les signes cliniques qui s'étaient améliorés, reparaissent : on observe un strabisme convergent prononcé. Hypercontracture, semi-coma, vomissements. On porte le diagnostic de complication d'épendymite suppurée.

Le 28 *Mars,* la température est à 39°. Le liquide céphalo-rachidien reste louche, on retire 25 cc. et on injecte 5 ctg de Rubiazol dilué dans 9 cc. de sérum physiologique dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Les 29 *et* 30 *Mars,* même technique. Les téguments se colorent à nouveau.

Le 1er *Avril*, état général mauvais, température 39°, fontanelle très tendue. Le liquide céphalo-rachidien est xantochromique. La malade meurt.

En résumé : l'enfant avait reçu :

1° 50 cc. de sérum polyvalent en 3 jours;

2° 60 cc. de sérum monovalent les 3 jours suivants;

3° A partir du 5e jour de traitement, du Rubiazol à la dose de 10 ctg. en deux fois en injection intra-musculaire d'abord, pendant 3 jours, puis une injection de 5 ctg. durant 9 jours concurremment avec 3 comprimés de 0,25.

4° Les derniers jours de la maladie, 5 ctg. de Rubiazol dans le rachis.

Signalons l'apparition d'une coloration jaune des téguments et des humeurs qui cède rapidement dès l'arrêt de la médication.

*
**

Observation XV

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Traitement d'entretien par le Rubiazol. Guérison

Henri B... est âgé de 19 ans. Il entre au service le 19 Mars 1938 avec les signes cliniques de méningite. La ponction lombaire confirme le diagnostic et précise le germe, il s'agit de méningocoques B. Il reçoit en 5 jours, 150 cc. de sérum. Les signes rétrocèdent, le malade est mieux, la température tombe au-dessous de 38°. Cependant le liquide reste légèrement trouble : Hyperlymphocytose à 130. Quelques polynucléaires. Pas de germes.

Le 25 *Mars,* apparition d'accidents sériques caractérisés par une éruption scarlatiniforme avec prurit et arthralgies.

Le 29 *Mars.* Fébricule. Le malade présente encore une certaine raideur de la nuque. On lui fait absorber 2 gr. 50 de carboxy-sulfamido-chrysoïdine.

Le 1er *Avril.* La température a décru progressivement. Elle est ce jour à 37°. Les arthralgies ont disparu. Une ponction lombaire ramène un liquide « eau de roche ».

Le 26 *Avril.* Le malade sort guéri.

En résumé : Traitement sérique.

Absorption à partir du 11e jour de carboxy-sulfamido-chrysoïdine, en raison d'une hyperthermie légère avec signe de Kernig.

*
**

Observation XVI

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES A

Nourrisson de 4 mois. Traitement d'attaque par l'association sérum et sulfamide. Amélioration rapide. Ependymite séreuse. Guérison

Monique K.., âgée de 4 mois, est admise au service le 4 Juin 1938. Depuis le 1er Juin, elle présente une température élevée. La veille étaient apparus des signes méningés, la grande fontanelle était tendue et une ponction lombaire avait ramené un liquide louche.

Elle présente une raideur considérable du rachis, la tête est rejetée en arrière, elle est couchée en chien de fusil. L'appareil oculaire est indemne, il n'y a ni strabisme, ni paralysie, ni mydriase; les autres appareils sont normaux; absence de vomissement et de constipation. Pas d'herpès. La température est à 40°.

Le 4 *Juin* on retire 25 cc. de liquide céphalo-rachidien trouble, légèrement coloré en jaune. On injecte par voie rachidienne 20 cc. de sérum polyvalent et par voie intra-musculaire 20 ctg. de Soluseptazine.

Le 5 *Juin.* Injection intramusculaire de 20 ctg. de Soluseptazine.

Le 6 *Juin.* La ponction lombaire donne issue à 15 cc. d'un liquide très trouble et que l'on remplace par 10 cc. de sérum polyvalent. On injecte 20 ctg. de Soluseptazine par voie intra-musculaire.

Le 8 *Juin.* Soustraction de 25 cc. d'un liquide trouble.

Injection rachidienne de 20 cc. de sérum anti-méningococcique A.

Injection intra-musculaire de 20 ctg. de Soluseptazine.

Dès lors le traitement sérothérapique est interrompu. La température baisse et oscille désormais au-dessous de 38°.

Du 9 *au* 20 *Juin.* Injection de 30 ctg. de Soluseptazine dans les muscles et absorption de 2 comprimés « *per os* » de Septazine à 0,50.

Le 14 Juin, le liquide céphalo-rachidien est clair, mais hypertendu à 38 cc., avec hyperlymphocytose persistante à 60.

Le 20 Juin, lorsque les parents retirent leur enfant du service, il ne persiste plus qu'une légère raideur de la nuque.

En résumé : On relève :

1° 30 cc. de sérum polyvalent dans les 3 premiers jours;

2° 30 cc. de sérum monovalent;

3° Dès le premier jour du traitement, 20 ctg. de Soluseptazine pendant 5 jours, puis pendant 11 jours, injection quotidienne de 30 ctg. et absorption de 2 comprimés « *per os* » de Septazine.

4° Réaction d'épendymite séreuse.

***

Observation XVII

MÉNINGITE A MÉNINGOCOCCIQUES B
Clinique des Maladies contagieuses de Nancy

Peu de sérum. Intensité du taitement sulfamidé
Petite intolérance a cette chimiothérapie
Guérison rapide

Georges K.., âgé de 34 ans, entre au service le 2 Juillet 1938 avec le diagnostic de méningite.

Celle-ci est évidente : le malade est couché en chien de fusil, les signes de Kernig et de Brudzinski sont manifestes. Aucune modification au niveau de l'appareil oculaire, mais au niveau de la commissure labiale, il existe un bouquet d'herpès. La langue est sale — absence d'appétit et constipation. Les appareils pulmonaire et circulatoire sont normaux. La réflectivité et la sensibilité sont indemnes. Le malade est très abattu, 39° de température.

Le 2 Juillet. Ponction lombaire : 25 cc. de liquide trouble; sa tension est de 38 cm³ au manomètre de Claude.

Injection de 20 cc. de sérum polyvalent anti-méningococcique.

L'examen chimique montre qu'il existe dans le liquide céphalo-rachidien :

Albumine totale au litre	1 gr. 52
Globulines au litre	0 — 52
Glucose	0 — 56

L'examen cyto-bactériologique décèle :

1° La présence de polynucléaires altérés.

2° La présence de germes qui seront identifiés comme méningocoques B.

Le 3 *Juillet.* A la ponction lombaire, 5 cc. d'un liquide trouble s'écoulent difficilement. La température est tombée et oscillera désormais autour de 37°.

Absorption de 12 comprimés de Lysococcine.

Les 4, 5 *et* 6 *Juillet.* Tentative infructueuse de ponction lombaire, le malade absorbe 14 comprimés en 24 heures; le 6 Juillet il est très cyanosé. On suspend le traitement chimique pendant 24 heures. Une ponction lombaire donne issue à un liquide clair, renfermant 104 cellules (lymphocytes).

Du 8 *au* 15 *Juillet.* Le malade prend « *per os* », 8 comprimés de Rubiazol, La ponction lombaire donne un liquide céphalo-rachidien stérile, mais renfermant encore 78 cellules au mm³, (environ 50 % de lymphocytes) et 0 gr. 75 d'albumine au litre.

Le malade quitte le service guéri le 16 Juillet.

En résumé : Le malade a reçu :

1° 20 cc. de sérum polyvalent;

2° Pendant 3 jours, 12 comprimés de Lysococcine qui détermineront une poussée de cyanose éphémère.

3° Pendant 7 jours, 8 comprimés de Rubiazol parfaitement tolérés.

***

Observation XVIII

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES B

Nourrisson de 7 mois. Traitement sérique et chimique. Après une période de guérison apparente, nouvelle méningite suivie de septicémie et de réaction épendymaire. Traitement uniquement sulfamidé. Guérison

Laurent M.., âgé de 7 mois entre au service le 9 Juillet 1938.

Malade depuis 3 jours, il présente les signes évidents de méningite : raideur du rachis, attitude en chien de fusil; signes de Kernig et de Brudzinski. Aucun trouble au niveau de l'appareil oculaire; les poumons sont sonores et respirent normalement, les bruits cardiaques sont rapides, mais bien frappés. La réflectivité et la sensibilité sont normales; il n'y a pas d'herpès, ni d'éruption cutanée.

Du 8 *au* 10 *Juillet.* Evacuation de 25 cc. de liquide céphalo-rachidien trouble; injection de 20 cc. de sérum polyvalent anti-méningococcique.

Du 10 *au* 21 *Juillet.* Devant la persistance des signes méningés et du caractère trouble du liquide, on institue un traitement sulfamidé. L'enfant reçoit concouremment avec le sérum les 10, 11 et 12, 25 ctg. de sulfamide dans les muscles.

Les analyses chimique et cyto-bactériologique du liquide céphalo-rachidien, montrèrent :

	13 Juillet	*18 Juillet*	*28 Juillet*
apparence :	trouble	clair	clair
cellules au mm³ :	160 polynucl. altérés lymphocytes	31	6 lymphocytes
albumine au litre :	0.70		0.20
germes :	Méningocoques B		0

1er *Août.* L'enfant que ses parents viennent rechercher présente de nouveau une fièvre élevée et les signes méningés réapparaissent. On retire 10 cc. de liquide céphalo-rachidien franchement trouble et fortement hypertendu (50 cc. d'eau au manomètre de Claude). L'examen révèle la présence de très nombreuses cellules composées de polynucléaires peu altérés et l'absence de germes à l'examen direct, mais un ensemencement se montrera positif.

Chaque jour, une ponction lombaire est pratiquée et on injecte 6 ctg. de Soluseptazine dans le rachis et 30 ctg. dans les muscles.

La température jusqu'au 5 Août oscille aux environs de 40°.

5 *Août.* Amélioration de l'état général, la température est tombée à 37°6, mais la ponction lombaire ramène un liquide trouble et hypertendu. En plus du traitement déjà institué, on donne à l'enfant 2 gr. de Lysococcine « *per os* ».

A partir de cette date, la température atteint régulièrement 39°6 tous les deux jours. Septicémie.

16 *Août.* Le traitement sulfamidé a été régulièrement poursuivi mais les ponctions lombaires pratiquées tous les deux jours laissent s'écouler un liquide très hypertendu et louche dans lequel les examens de laboratoire mettaient en évidence des diplocoques Gram négatifs. Au point de vue clinique, on observe les signes d'hypertension du liquide céphalo-rachidien : vomissements, hypercontracture, sub-coma.

26 *Août.* Depuis le 17 Août, la température évolue au-dessous de 38°. L'état général s'améliore sensiblement et le liquide céphalo-rachidien s'éclaircit.

27 *Août au* 8 *Septembre.* L'enfant fait fréquemment, tantôt tous les jours, tantôt tous les deux jours, une poussée éphémère de température à 39°5; le lendemain, la température est à 37°. Le liquide céphalo-rachidien s'était opacifié, mais tend progressivement à devenir limpide. Le traitement sulfamidé est poursuivi aux mêmes doses que précédemment.

9 *Septembre.* On pratique une ponction lombaire et l'on injecte dans le rachis, 10 cc. d'une solution de Rubiazol. L'enfant fait un état de choc : pâleur; refroidissement; tremblement; il semble présenter une paralysie faciale gauche du type périphérique.

La régression de cet état se fait progressivement en une 1/2 heure.

Désormais, la température redevient normale, les signes cliniques s'estompent, l'état général s'améliore et l'enfant guéri, sort parfaitement souple le 9 Octobre 1938.

En résumé : l'enfant a reçu :

1° 90 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent intra-rachidien;

2° Pendant le premier épisode (9 Juillet au 1er Août), 4 gr. intra-musculaire de Lysococcine (0,25 ctg. par jour, pendant 16 jours).

3° Pendant le deuxième épisode (1er Août à sa sortie), :
   a) 30 ctg. de Soluseptazine intra-musculaire durant 39 jours;

b) 2 grammes de Lysococcine « *per os* » durant 34 jours.
c) 6 ctg. de Soluseptazine intra-rachidien 10 fois soit 84 gr. 30 de sulfamide.

4° L'évolution montre que le petit malade après un traitement chimique insuffisamment intense a fait cependant une réaction épendymaire séreuse, puis une nouvelle méningite, suivie de septicémie.

***

Observation XIX

MÉNINGITE A MÉNINGOCOCCIQUES B

Guérison rapide sans complication

Le jeune Marius M.., âgé de 8 ans, entre au service avec le diagnostic de méningite, le 19 Septembre 1938.

Il présente en effet, un syndrome méningé typique sans trouble oculaire, ni nerveux. L'état général est satisfaisant; la température est à 38°.

19 *Septembre.* Le liquide céphalo-rachidien est trouble. On en retire 20 cc. et on injecte 15 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

L'examen cyto-bactériologique montre des diplocoques Gram négatifs, qui seront identifiés comme méningocoques B et des polynucléaires altérés.

20 *Septembre.* Soustraction de 40 cc. de liquide céphalo-rachidien. Injection de 35 cc. de sérum polyvalent.

21 *et* 22 *Septembre.* On retire 20 cc. d'un liquide s'éclaircissant que l'on remplace par 15 cc. de sérum polyvalent.

23 *Septembre.* Amélioration considérable de l'état général; l'enfant devient souple. On lui fait absorber 1 gr. 50 de Septazine et les jours suivants, 2 gr.

6 *Octobre.* La ponction lombaire ramène un liquide clair, contenant 48 cellules au mm3 (polynucléaires et lymphocytes).

L'état général est bon.

13 *Octobre.* Aucun signe clinique. Le liquide céphalo-rachidien est « eau de roche ».

En résumé :

1° 80 cc. de sérum polyvalent qui éclaircissent le liquide céphalo-rachidien.

2° Cure d'entretien par la Septazine à la dose de 2 gr. pendant 18 jours, soit 36 gr.

***

Observation XX

MÉNINGITE A MÉNINGOCOQUES

DE SOUCHE INDÉTERMINÉE

(Dûe à l'obligeance du Dr Antoine, Homécourt)

Association sérum et sulfamide. Guérison rapide

Il s'agissait d'un enfant âgé de 5 ans, André P.., qui présentait les signes cliniques de méningite.

La ponction lombaire pratiquée ramena un liquide hypertendu et trouble. Le traitement sulfamidé fut immédiatement institué et la guérison fut obtenue en 10 jours.

L'enfant absorba 20 gr. de Rubiazol « *per os* ».

***

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS

des Observations de FF. Schwentker, S. Gelman et P. H. Long

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN						SULFANILAMIDE		COMMENTAIRES
Dates	Cellules	Pourcent. des polynucl.	Globulins	Glucose	Culture	Intra-rachidien en cm3	Sous-cutanée en cm3	
Cas 1. — G. T. NÈGRE de 21 ans								
31-12	21.000	—	4 plus	—	positive	30	300	Très malade, inconscient; tache de L. C. R. montrant des micro-organismes cult. positive
1-1	21.000	80	4 plus	0	0	30	300	
	20.000	80	4 plus	0	0	30	300	
2-1	9.400	90	3 plus	0	0	25	300	
3-1	2.400	84	trace	3 plus	0	30	270	
4-1	1.030	90	trace	2 plus	0	30	270	Constante amélioration
6-1	840	90	trace	1 plus	0			
19-1	30	0	0	3 plus	0	—	—	
1-2	—	—	—	—	—	—	—	Renvoyé guéri
Cas 2. — E. W. Garçon BLANC, de 7 ans								
9-1	11.000	92	1 plus	1 plus	positive	30	30	Assez malade
	5.000	—	1 plus	1 plus	positive	20	75	
10-1	2 750	—	1 plus	1 plus	0	10	100	
11-1	880	80	trace	1 plus	0	17		
12-1	60	35	0	2 plus	0	30	70	
25-1	8	0	0	2 plus	0			
12-2	—	—	—	—	—	—	—	Renvoyé guéri
Cas 3. — L. W. Jeune Fille NÈGRE, de 5 ans								
14-1	9.500	82	2 plus	0	positive	25	200	Assez malade
	2.400	85	1 plus	0	positive	10	190	Culture du sang stérile
15-1	2 500	90	4 plus	1 plus	positive	25	185	
	4.800	70	2 plus	0	positive	20	180	
16-1	3.500	90	2 plus	0	positive	30	170	
17-1	1.200	75	1 plus	trace	0	20	180 200	
18-1	384	—	trace	trace	0	15	185	
19-1	—	—	—	—	—	—	200	
3-2	2	20	0	2 plus	0	—	—	Renvoyée guérie
Cas 4. — M. A. Petit Garçon BLANC, de 2 ans								
17-1	9.400	95	1 plus	0	positive	20	80	A demi-conscient
18-1	8.200	95	1 plus	1 plus	positive	25	75	Très malade
	3.450	90	trace	0	positive	10	100	
19-1	830	80	trace	2 plus	0	20	80	
20-1	485	40	trace	2 plus	0	30	70	à l'auriculaire droit
21-1	108	25	trace	2 plus	0	15	85	arthrite passagère
22-1	—	—	—	—		—	100	
2-2	2	0	0	2 plus	0			
7-2	—	—	—	—	—	—	—	Renvoyé guéri

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (*suite*)

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN						SULFANILAMIDE		COMMENTAIRES
Dates	Cellules	Pourcent. des polynucl.	Globulins	Glucose	Culture	Intra-rachidien en cm3	Sous-cutanée en cm3	
Cas 5. — J. C. NÈGRE de 34 ans								
22-1	9.000	95	2 plus	0	positive	30	270	Très malade, demi-inscon.
23-1	4.500	90	1 plus	0	positive	28	272	
	2.800	80	2 plus	0	0	20	280	
24-1	1.750	—	trace	0	0	30	270	
25-1	1 775	75	1 plus	trace	0	25	275	
26-1	—	—	—	—	—		200	
9-2	60	0	trace	1 plus	0	—	—	Renvoyé guéri
Cas 6 — C. P. Petit Garçon BLANC, de 10 ans								
24-1	9.000	92	trace	0	positive	35	165	Assez malade
	11 000	—	trace	0	0	30	170	Culture du sang stérile
25-1	17.000	95	2 plus	0	0	25	175	
	12.000	95	1 plus	0	0	20	180	
26-1	3.650	90	trace	0	0	35	175	Arthrite passagère
27-1	—	—	—	—	—	—	200	dans le poignet droit
29-1	90		trace	—	0	—	200	
11-2	10	0	0	trace	—	—	—	Renvoyé guéri
Cas 7. — R. B. NÈGRE, de 23 ans								
29-1	11.500	93	2 plus	1 plus	positive	22	200	Assez malade, conscient et
30-1	12 000	95	3 plus	0	positive	30	270	coopér. Cult. du sang stér.
	10.100	95	3 plus	0	positive	30	270	
31-1	14 600	95	1 plus	trace	0	25	275	
	12.000	95	2 plus	trace	0	25	275	
1-2	4.480	95	2 plus	trace	0	20	180 300	
2-2	1.880	82	1 plus	trace	0	20	280	
3-2	—	—		—	—	—	300	
9-2	26	0	trace	1 plus	0	—	—	
17-2	25	2	0	trace	0	—	—	Renvoyé guéri
Cas 8. — W. C. Femme BLANCHE, de 28 ans								
30-1	13.400	95	2 plus	0	positive	25	275 300	Très malade, 1/2 conscient Culture sang stérile
31-1	8.900	95	1 plus	trace	0	30	230	
	11 500	95	1 plus	trace	0	25	275	
1-2	2.600	—	1 plus	trace	0	20	280 300	
2-2	930	82	0	trace	0	20	200	
17-2	11	0	0	1 plus	0	—	—	Renvoyée guérie

RÉSUMÉ DES RÉSULTATS (*suite*)

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN						SULFANILAMIDE		COMMENTAIRES
Dates	Cellules	Pourcent. des polynucl.	Globulins	Glucose	Culture	Intra-rachidien en cm3	Sous-cutanée en cm3	
Cas 9. — E. M. NÈGRE, de 27 ans								
30-1	9.850	95	2 plus	0	positive	25	275	Très malade Culture sang stérile
31-1	22.200	95	3 plus	0	positive	30	270	
	11.000	98	3 plus	0	0	25	275	
1-2	3.350	95	trace	trace	positive	20	270	
	9.640	93	2 plus	0	0	20	280	
2-2	2.240	78	trace	trace	0	25	270	Pneumomie
4-2	158	68	2 plus	2 plus	0	—	300	Meurt
Cas 10. — N. A. Jeune NÉGRESSE, de 9 ans								
2-2	7.400	94	3 plus	0	0	20	180	Assez malade, méningite ménigocoque
3-2	20.200	95	4 plus	trace	0	20	180	
	8.200	96	4 plus	trace	0	20	120	
4-2	—	—	—	—	—	—	200	
9-2	91	0	trace	1 plus	0			
19-2	42	14	0	1 plus	0			Renvoyée guérie
Cas 11. — C. C. Jeune Garçon BLANC, de 1 an								
30-1	0	0	0	1 plus	0	—	100	Très malade, beaucoup de petechine ; culture sang positive ; la veille 2 morts foudroyants de méningite.
31-1	—	—	—	—	—	—	100	
							100	
1-2	—	—	—	—	—	—	100	
2-2	—	—	—	—	—	—	100	
	—	—	—	—	—	—		amélioration constante
19-2	—	—	—	—	—	—		Renvoyé guéri

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre I

NÉCESSITÉ D'USER DES CORPS SULFAMIDÉS DANS LE TRAITEMENT DE LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Après avoir exposé dans notre première partie, les faits expérimentaux et les faits cliniques, nous pouvons sans présomption, porter un jugement d'ensemble sur le traitement des méningites cérébro-spinales par les dérivés sulfamidés. A n'en pas douter, ce traitement est de la plus haute efficacité. L'emploi du sulfamide abaisse notablement le pourcentage de mortalité dûe à la méningite cérébro-spinale.

Pour apprécier la grande valeur de cette nouvelle médication, rappelons-nous quels résultats étaient obtenus par la sérothérapie anti-méningococcique, si longtemps employée seule.

Lorsque M. Dopter eut mis au point un sérum spécifique, en 1905, l'emploi de ce sérum fut d'abord limité (de 1905 à 1910) ; mais en 1910 son utilisation se géné-

ralise. Dans les premiers temps, on obtient des résultats remarquables : WETTER note un abaissement de la mortalité de 82 % à 3 %. DOPTER, de 75 % à 10 %, CAMBY de 65 % à 15 %. « Cette amélioration disent HUTINEL et VAISIN, est en tous points comparable à celle que l'on observe dans la sérothérapie anti-diphtérique et elle nous montre que nous sommes en possession ici, d'une médication spécifique ».

Chose curieuse : les années devaient ébranler progressivement cette opinion, la sérothérapie allait réserver des déceptions.

Pourquoi allait-il en être ainsi ? Les médicaments n'agissent-ils donc que pendant un temps ? Serait-elle donc vrai cette boutade d'un humoriste « qu'il faut profiter du moment où ils agissent pour prescrire les médicaments » ? Il n'en est rien et bien des causes expliquent que la très grande efficacité du sérum anti-méningococcique à ses débuts ait pu diminuer par la suite, tout en restant notable. Et au premier rang de ces explications se trouve l'apparition de plus en plus répandue des autres variétés de méningocoques que la variété A., la grande fréquence du B., contre lequel le sérum monovalent lui-même est de moindre action, l'existence enfin, d'épidémies à méningocoques de variétés autres qu'A, B, ou C, et contre lesquelles le sérum polyvalent n'est plus spécifique.

C'est un fait : les statistiques ont bientôt montré (même après la préparation de sérums monovalents), une augmentation relative de la mortalité.

La statistique de l'ARMÉE FRANÇAISE montre :
de 1910 à 1914 : mortalité moyenne de 24,5 % ;

de 1914 à 1919 : aux armées : 29,07 %;
à l'intérieur : 27,16 %;
de 1921 à 1931 : pour les troupes métropolitaines, en France : 35,92 %.

Même dans l'Armée, l'augmentation de la mortalité en ces dernières années est notable. Elle est bien plus accusée d'après les statistiques concernant la population civile, en France et à l'Etranger.

A l'*Office d'Hygiène de la Ligue des Nations*, MADSEN se demandait en 1930 s'il y a avait lieu de fabriquer un sérum anti-méningococcique.

En Angleterre, SIR BUCHANAN signalait en 1920, une mortalité de 90 % sur 650 cas. VASILE, en 1931, observait au cours d'une épidémie, à Palerme, une mortalité de 70 %

En France, et sans allonger les chiffres à l'excès :

R. DEBRÉ, compte une mortalité de 46 %;

WEILL-HALLÉ, de 1932 à 1937 : 17 décès sur 21 malades (80 %).

Et à la Clinique de l'Hôpital Claude Bernard, les Docteurs TERISIER, puis LEMIERRE, se plaignent de l'inefficacité du sérum anti-méningococcique.

A la Société des Hôpitaux de Paris, en 1937 encore, le traitement est violemment attaqué. Dans le département de la Seine, la mortalité moyenne est de 47 %. « Cependant, dit M. LEMIERRE, il faut admettre que, « dans le département de la Seine, grâce à l'organisa- « tion des Services d'Hygiène, les médecins se trouvent « dans des conditions particulièrement favorables pour « l'identification des méningocoques et l'application pré-

« coce d'une sérothérapie spécifique. Une mortalité de « 47 % ne plaide guère en faveur de cette sérothé- « rapie ».

Pour logiques que soient ces raisonnements basés sur des faits discutables, il ne faut pas cependant jeter le discrédit sur la sérothérapie : elle compte des succès certains qui plaident en sa faveur. Il faut retenir ses limites, ses échecs, pour connaître ce que l'on est en droit d'attendre d'elle.

Au regard de ces chiffres (retenons 47 %, comme la moyenne générale), il est réconfortant de placer ceux que l'on a obtenus dans le traitement des malades par les dérivés sulfamidés.

D'après les statistiques du *Niger*, il y eut 37 décès sur 325 cas traités exclusivement par le sulfamide, soit une mortalité de 17,7 %.

Abbas-Amer, pendant les 4 premiers mois de l'année 1938 a soigné 27 cas de méningite :

7 par le sérum seul : 6 décès; mortalité de 86 %.

20 par le sérum et par le sulfamide : 5 décès; mortalité de 25 %.

Sur les 22 observations de malades traités exclusivement par les dérivés sulfamidés, que nous avons signalé précédemment, il y eut 21 guérisons; soit donc une mortalité de 4,6 %.

Et si l'on prend l'ensemble des cas publiés où les malades ont été traités par les dérivés sulfamidés seuls, ou en association avec le sérum, on arrive à une moyenne générale de mortalité de 11,7 %.

Il est essentiel, du reste, de faire remarquer que ces beaux résultats ont été obtenus pour la plupart chez

des enfants ou des nourrissons qui présentent des formes particulièrement graves de méningite.

Nous détachons ici les statistiques de mortalité, constatées à la Clinique des Maladies Contagieuses de l'Hôpital de Nancy.

De Janvier 1935 à Janvier 1938, les malades étaient traités par la sérothérapie anti-méningococcique.

40 cas : 13 décès; mortalité de 32,5 %.

A partir de Janvier 1938, les malades ont tous été traités par le sulfamide, en association avec le sérum.

8 cas : 1 décès; mortalité de 12,5 %.

(dont des nourrissons ou petits enfants).

En conclusion, on peut affirmer que le traitement de la méningite à méningocoques par les corps sulfamidés est extrêmement efficace et qu'il contribue à abaisser notablement le pourcentage de mortalité. Sa connaissance est une ressource précieuse, qu'il n'est plus permis aujourd'hui de méconnaître.

Envisageons donc maintenant, les conditions de son emploi.

Chapitre II

L'INDICATION DES SULFAMIDES : LA PRÉVENTION

La première indication des sulfamides réside dans la prévention de la maladie en milieu épidémique.

Les circonstances économiques actuelles et les nécessités de la vie moderne ont imposé la création de crèches où la mère dépose son enfant avant de se rendre au travail, elle peut venir à l'établissement pour y donner le sein plusieurs fois dans la journée. Cet état de fait crée une promiscuité qui peut se révéler dangereuse malgré les précautions prises et une diffusion rapide des maladies contagieuses par ce brassage continuel d'individus constituant une incessante importation de germes de l'extérieur.

Il en est de même des collectivités dans lesquelles enfants ou adultes vivent en commun, comme les maisons maternelles, les écoles, les collèges et pensionnats, les colonies de vacances, préventoria et sanatoria, l'armée.

L'apparition d'un cas de méningite cérébro-spinale et à plus forte raison d'un foyer, détermine le service médical à recourir rapidement à des mesures de prophylaxie. Le licenciement est une mesure dangereuse qui n'est plus usitée. En effet, les sujets en incubation et les porteurs sains de germes sont dispersés dans la vie publique et peuvent être des propagateurs de maladie. Le dépistage est alors malaisé, la précocité de l'intervention médicale devient aléatoire : il n'en est pas de même grâce à une surveillance journalière, et à la recherche des porteurs de germes, base de la prophylaxie.

En général, chez les porteurs, des soins locaux sont institués : désinfection rhino-pharyngée. Mais à ce traitement, il sera bon de joindre un traitement général par l'absorption « *per os* » d'un gramme à deux, de sulfamide, suivant l'âge du sujet, l'importance du foyer et la virulence du germe.

Autant on était en droit d'hésiter d'administrer préventivement du sérum anti-méningococcique sous-cutané parce qu'il se révélait peu efficace par cette voie et parce qu'il exposait à des accidents sériques certains, pour prémunir contre une maladie possible, et autant la vaccination s'est montrée peu efficace, autant on est autorisé à conseiller et même à imposer le traitement chimique dont l'action est sûre, les risques étant en quelque sorte inexistants.

On agira de même dans le milieu familial, vis-à-vis des parents, des frères et sœurs et de toutes autres personnes vivant dans le cadre de la famille : l'isolement du malade, l'éviction scolaire des enfants pendant le temps légalement requis et la désinfection rhino-pharyngée passent au second plan.

Chapitre III

INDICATIONS DU TRAITEMENT SULFAMIDÉ DANS LA MÉNINGITE CÉRÉBRO-SPINALE

Jusqu'à l'année dernière (1937) le médecin, en présence d'un malade atteint de méningite à méningocoques, ne pouvait hésiter sur le traitement de base. C'était un devoir primordial pour lui, de traiter son malade par des injections intra-rachidiennes de sérum anti-méningococcique, polyvalent d'abord, monovalent, dès que le laboratoire l'avait renseigné sur la variété du méningocoque en cause.

A l'heure actuelle, l'efficacité remarquable du traitement sulfamidé apparue au cours d'observations heureuses publiées déjà en grand nombre, pose au médecin un problème thérapeutique nouveau. Il peut hésiter entre la sérothérapie seule ou la sérothérapie associée à la chimiothérapie ou la chimiothérapie seule. Au moment où est rédigé ce travail, le médecin doit, en lui-

même, décider entre ces 3 alternatives : va-t-il user du sérum seul ? lui faut-il utiliser conjointement ou successivement sérum et sulfamide ? se fiera-t-il au seul traitement sulfamidé ? Examinons successivement les avantages et les inconvénients de ces trois traitements possibles.

1° Sérothérapie exclusive.

On pourrait espèrer en effet, que le malade ainsi traité va guérir, et même guérir rapidement. Une expérience déjà longue, du temps où l'on ne disposait que du sérum, a bien montré qu'assez souvent en effet, la sérothérapie guérissait très bien les malades.

Cependant, et même dans les cas les plus favorables, il est possible qu'une réaction méningée au sérum se produise, et si peu grave qu'elle soit, prolonge la maladie et nécessite de nouvelles ponctions lombaires.

De plus, et cette autre considération est bien plus grave, il est possible que la sérothérapie ne réussisse pas à amener rapidement la guérison; il peut même arriver que des complications se produisent et que l'évolution prenne un cours fatal. Comme il n'est plus possible à l'heure actuelle, de laisser mourir un sujet atteint de méningite à méningocoques sans l'avoir traité par le sulfamide, il s'ensuit qu'on ne peut utiliser le sérum seul que pendant très peu de temps. Si, aux premières injections le liquide ne s'est pas éclairci, si tout de suite, une amélioration ne survient pas, il n'est pas possible de n'avoir pas recours au sulfamide. Dès lors, pourquoi s'obstiner à commencer par le sérum seul, puisque très probable-

ment il faudra, avec un retard de 2 ou 3 jours, se servir d'une autre médication.

Ajoutons enfin, qu'au moment même où le diagnostic de méningite purulente se porte, lors de la première ponction, on ne possède encore aucun renseignement de laboratoire. Le liquide est trouble, mais quel microbe est en cause ? M. L. Tixier dit : « en présence d'une méningite cérébro-spinale dont on ne connait pas le germe causal, le réflexe du médecin est de faire une injection intra-rachidienne du sérum anti-méningococcique, le geste est à la fois inutile et néfaste, puisqu'il entraîne dans la convalescence des troubles généraux d'interprétation délicate ». Le jugement est sévère. Mais si la méningite est dûe à un autre microbe que le méningocoque, le traitement sérothérapique sera sans effet. Le sulfamide, au contraire, conviendra et pour le méningocoque, et pour le streptocoque et peut-être pour le pneumocoque.

Au début d'une méningite, par conséquent, c'est à la chimiothérapie et non à la sérothérapie qu'il convient d'avoir recours.

Nous croyons donc qu'à l'heure actuelle, le médecin ne doit pas utiliser le sérum seul. Cette alternative est à rejeter. On ne peut se passer du sulfamide. Toute la question est de savoir si on utilisera la sérothérapie avec la chimiothérapie, ou si le traitement sera entrepris par le sulfamide seul.

2° Sérum et Sulfamide.

Utiliser la sérothérapie et la chimiothérapie semble de prime abord, la solution la plus avantageuse et la plus sûre.

En effet, l'emploi simultané du sérum et du sulfamide peut paraître associer les avantages des deux thérapeutiques, additionner en quelque sorte, les bénéfices de l'un et de l'autre : le sérum est injecté dans les espaces sous-arachnoïdiens et le sulfamide donné par la bouche ou sous la peau, suivant les possibilités. Cette manière de faire est louable, mais prudente. Elle traduit un manque de confiance dans la chimiothérapie, dont on attend beaucoup, mais à laquelle on n'ose pas se fier. Cependant elle est très logique, et convient surtout aux cas graves de l'infection.

Une autre variante consisterait à tenir la sérothérapie comme « *ultima ratio* » dans le traitement de la méningite cérébro-spinale.

Certains arguments pourraient plaider en faveur de cette thèse.

Tout d'abord si l'on fait abstraction de la méningite tuberculeuse où la ponction lombaire laisse s'écouler un liquide limpide, le médecin peut être en présence non pas d'une méningite à méningocoques, mais à streptocoques, à pneumocoques, à moins que certains signes concomittants fassent présumer de l'origine. Or, devant la fréquence plus grande des méningites à méningocoques, la possession d'un traitement relativement spécifique vis-à-vis de cette affection et la gravité du pronostic dans les deux autres contre lesquelles on était démuni, il faisait courir immédiatement au malade le bénéfice de la sérothérapie anti-méningococcique polyvalente. Ce n'est là qu'un raisonnement de probabilité. Nous l'avons déjà souligné.

Au contraire, on peut estimer qu'en possession d'un produit chimique polyvalent vis-à-vis des trois germes précédents, on doit d'abord avoir recours à lui, au moins pendant le temps nécessaire au laboratoire pour l'identification de germe et la connaissance de sa souche.

La sérothérapie qui n'a pas de valeur qu'en tant qu'elle est spécifique, serait efficace, car son emploi serait fait à bon escient et non pas sans règles, au hasard des probabilités.

D'autre part, ce mode d'action trouverait sa confirmation dans la conception de MM. Levaditi, Vaisman et dans les observations cliniques de M. Levy-Solal.

En effet, le rôle du produit chimique serait de rendre le germe vulnérable aux moyens de défense, que ceux-ci soient produits par l'organisme lui-même, ou qu'ils soient apportés « *in situ* », provenant d'ailleurs.

Si donc au cours du traitement sulfamidé, l'organisme se montre inférieur à sa tâche, soit parce qu'il se défend mal, soit parce qu'il est sidéré, le sérum interviendra pour détruire le germe mordancé par le corps chimique.

Mais nous croyons que cette manière de faire est à rejeter.

Le sérum anti-méningococcique tire le meilleur de son action dans la précocité de son emploi. Si on veut utiliser le sérum, il faut le faire le plus tôt possible, du moins dès que le diagnostic de la nature méningococcique de la méningite est posé. Ne l'utiliser que tardivement serait, croyons-nous, une erreur.

3° Sulfamide seul.

La troisième conception du traitement de la méningite cérébro-spinale est d'avoir recours uniquement aux sulfamides et de les utiliser dès les premiers jours à doses massives.

C'est la tendance qui semble se faire jour actuellement, c'est le traitement de l'avenir, croyons-nous.

Cette conception s'appuie d'une part, sur la critique de la sérothérapie dont elle connaît les limites et les nombreux échecs. D'autre part, elle est confiante dans la chimiothérapie, dont elle juge probant les preuves expérimentales; elle est en outre, encouragée par les excellentes statistiques où le traitement sulfamidé est uniquement pratiqué et que nous avons rapportées. Certes, il ne faut pas livrer les malades aux aléas de toutes les médications nouvelles : le respect de la vie humaine est un devoir sacré. Mais les preuves de l'efficacité des corps sulfamidés sont aujourd'hui trop nombreuses et trop éclatantes, pour qu'on puisse considérer comme une imprudence, de se fier entièrement à eux. A la Clinique des Maladies Contagieuses de Nancy, après avoir utilisé d'abord concurremment le sérum et le sulfamide, les prochains malades seront traités exclusivement par le sulfamide s'ils ne présentent que des formes simples. Il semble donc que c'est en définitive le traitement de choix, réserve faite des malades entrant dans un état grave. Dans ces cas le sérum et le sulfamide peuvent être utilisés conjointement.

Dose et voie d'introduction

La dose de sulfamide que l'on doit administrer au sujet est difficile à fixer. Il faut tenir compte à la fois du poids du malade; de l'intensité de l'infection et de la voie utilisée. Le but à atteindre est d'obtenir rapidement une concentration suffisante dans le liquide céphalo-rachidien par l'intermédiaire du sang.

Pour ce faire, il est un principe qui ne souffre aucune exception, à savoir *l'intensité* et la *précocité* de l'administration du sulfamide. Son utilisation parcimonieuse ou insuffisante, mène droit à un échec; la crainte d'accidents d'intolérance ne doit pas faire hésiter. Il faut en effet, pour obtenir des résultats favorables que la dose soit immédiatement forte et que l'organisme soit constamment imprégné de ce produit.

La voie d'introduction, en fait, fixe la posologie.

La voie buccale constitue un mode d'introduction excellent. On sait qu'à l'état normal, les méninges sont perméables au sulfamide introduit « *per os* »; cette voie est la plus logique, si l'on admet que le corps chimique doit être dissocié. On peut alors administrer les doses quotidiennes suivantes :

7 à 8 grammes chez l'adulte;
5 grammes chez l'enfant;
4 grammes chez le nourrisson.

A cause du temps de latence, qui précède l'action du sulfamide, et de la nécessité d'obtenir une forte concentration, on peut procéder de deux façons :

— Une première méthode consistera à donner la moitié de la dose quotidienne, puis, de 6 heures en 6 heures, on fera absorber le quart de la dose journalière.

— Une autre méthode, utilisera des doses moins massives, mais plus répétées. Le quart de la dose journalière est donné immédiatement; puis 0 gr. 25 toutes les heures chez l'adulte, toutes les trois heures, chez l'enfant.

La voie sous-cutanée ou intra-musculaire ne sera utilisée que si le malade vomit. Il y aura avantage à répéter l'injection plusieurs fois en 24 heures, la première injection sera de 20 à 30 ctg., puis l'on en pratiquera 1 ou 2 autres dans la même journée. Les jours suivants, les injections seront ramenées à deux, représentant chacune 20 à 30 ctg. Chez l'enfant on réduira cette dose de moitié et chez le nourrisson des deux tiers. Mais si possibilité il y a, on associera à l'injection, l'absorption « *per os* ».

L'injection intra-rachidienne nous paraît s'imposer au début du traitement de la méningite cérébro-spinale.

1° Parce qu'il y a urgence d'obtenir d'emblée une concentration rapide intra-rachidienne.

2° Parce que la perméabilité des plexus choroïdes du fait de leur inflammation peut être diminuée et ne pas permettre une concentration suffisante dans le liquide céphalo-rachidien.

En général, on utilise des solutions à 0,8 % et la quantité injectée est fonction de la quantité de liquide céphalo-rachidien obtenue.

Nous croyons donc, qu'au début du traitement, il faut introduire les dérivés sulfamidés par voie intra-rachidienne. On peut, en même temps, compléter l'action du médicament par prises orales de comprimés. Et dès que le liquide s'est éclairci, on peut ne plus utiliser que la voie digestive.

Il ne semble pas, d'après les résultats connus au moment où ce travail est rédigé, qu'une nette supériorité d'action soit reconnue à un des divers produits sulfamidés. Les sulfamides colorés (Rubiazol) possèdent vis-à-vis de l'infection méningococcique une action thérapeutique semblablement égale à celle des produits blancs : (Septazine ou Lysococcine).

Cure d'entretien

Lorsque le sujet entre en convalescence et que les signes cliniques de la maladie s'estompent et disparaissent, il n'en faut pas moins poursuivre le traitement chimique pendant un certain temps, que l'on peut fixer à trois semaines. Pendant cette période, on tiendra l'organisme en état d'imprégnation constant de sulfamide par l'absorption de petites doses d'entretien, à savoir un gramme chez l'adulte, 0 gr. 50 chez l'enfant. Ainsi devra-t-on parer à une rechute possible, à une complication quelconque, telle que septicémie ou arthrite. En effet, le germe peut se blottir dans un endroit quelconque de l'organisme et profiter d'une baisse de résistance du terrain pour récupérer sa virulence.

A la Clinique des Maladies Contagieuses de l'Hôpital Militaire de Nancy, les malades ont été jusqu'ici, soignés par un traitement mixte : sérum et sulfamide, du moins aux premiers jours. Dans ce cas, le sérum était utilisé par injections intra-rachidiennes et le sulfamide prescrit par la bouche, ou par injections sous-cutanées, en cas de vomissements. Il n'a pas semblé convenable d'injecter dans le rachis, à la fois le sérum et le médicament.

Tous les cas, sauf un, évoluèrent vers la guérison. Les examens ont montré que les méningocoques disparaissent rapidement, alors qu'existaient encore d'assez nombreux polynucléaires. Assez vite, la formule cytologique évoluait vers la lymphocytose pure. Mais chez certains malades, alors que la fièvre était tombée, que le liquide était devenu clair, subsistaient : de la céphalée, une légère contracture. A la ponction, le liquide s'écoulait clair sous une tension encore anormalement élevée (35-40 au Claude) et l'examen cytologique décelait la présence d'un nombre anormalement élevé de lymphocytes.

Il semble donc, que chez certains malades atteints de méningite cérébro-spinale et traités par les corps sulfamidés, la guérison s'obtienne en passant par un état caractérisé par le syndrome clinique et biologique d'épendymite séreuse.

Ajoutons encore, que l'action thérapeutique a paru se manifester contre la complication de méningococcémie, diagnostiquée chez un des malades.

Enfin les dérivés sulfamidés ont agi contre toutes les variétés de méningocoques (du moins, A et B). Ils ont pu guérir des formes de méningite cloisonnée avec signe de ventriculite. Alors qu'avant eux, il fallait faire parvenir le sérum au-dessus du cloisonnement, soit par ponction sous-occipitale, soit même par trépanation, pour injection intraventriculaire, un des malades du service a guéri par simples prises ou injections sous-cutanées de sulfamide. Guérir par des moyens extrêmement simples, voilà ce que peut faire la chimiothérapie dont on dispose actuellement.

Chapitre IV

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA THÉRAPEUTIQUE PAR LES SULFAMIDES

Au cours du traitement de la méningite cérébro-spinale par les sulfamides, le médecin devra surveiller les réactions du malade à cette chimiothérapie intensive. Les accidents en sont rares, ils sont en général bénins, mais n'en sont pas moins possibles.

Nous nous sommes inspiré de l'article de MM. R. Martin et Delaunoy publié dans les *Annales Médico-chirurgicales* (Mars 1938), auquel il sera fait de larges emprunts.

Ces auteurs établissent d'abord une liste des causes favorisantes connues à l'heure actuelle; puis ils étudient les incidents immédiats et précoces en leur accordant surtout comme pathogénie des phénomènes d'intolérance ou de biotropisme. Enfin, ils signalent les accidents plus rares, mais parfois très graves qui semblent relever de facteurs toxiques.

Causes favorisantes

Il ressort de la lecture des observations relatant les incidents ou les accidents que l'on peut incriminer :

1° *La dose trop élevée :* en général la posologie est supérieure à 4 gr.

2° *La conduite du traitement général :* la plupart des cas sont relatifs à des malades qui ne peuvent demeurer alités et particulièrement ceux atteints de gonococcie. Cette remarque, tirée des faits d'observation est particulièrement importante. Elle coïncide avec les remarques faites par les médecins qui soignent des méningites cérébro-spinales : chez leurs malades, les accidents sont beaucoup moins fréquents que chez les gonococciques.

3° *La nature du terrain :* les hépatiques, les rénaux, les asthmatiques, les urticariens et les dysglandulaires, sont sensibles à la médication sulfamidée.

4° On se gardera de *l'association médicamenteuse* en particulier de l'or, de l'arsenic, du bismuth et surtout des sulfates.

Il n'y a pas à notre avis, de contre-indication formelle à l'emploi de sulfamides dans le traitement des méningites cérébro-spinales : c'est une maladie trop grave pour que l'on puisse priver le malade des bénéfices de cette médication. Et de plus, d'après les constatations faites au Service des Contagieux de l'Hôpital Maringer et qui concordent avec toutes les autres : les accidents du traitement sulfamidé même à dose très élevée, sont rares chez les malades atteints de méningite cérébro-spinale.

Incidents immédiats et précoces

Ils sont nombreux, multiformes : ils ont pour cause des phénomènes d'intolérance; plus rarement de biotropisme.

INCIDENTS IMMÉDIATS

On y range :

1° Œdème de la face avec érythème;
2° Diarrhée;
3° Céphalée;
4° Malaises généraux avec asthénie;
5° Somnolence et prostation;
6° Vertiges et étourdissements;
7° Amaigrissement brusque;
8° Anorexie avec nausées et vomissements;
9° Rétension urinaire avec albuminurie;
10° Sensation d'intoxication comparable à celle provoquée par l'alcool éthylique;
11° Accidents du type anaphylactoïde : fièvre, hypotension, prurit, dyspnée, éternuements, larmoiements, gonflement des paupières, des lèvres, du scrotum, etc...

INCIDENTS PRÉCOCES

Ils se produisent lorsque le malade est soumis au traitement sulfamidé depuis 8 à 15 jours. Ils peuvent durer plusieurs jours et nécessiter l'interruption du traitement.

1° La cyanose est un phénomène fréquent au cours d'un traitement prolongé. Cet état est caractérisé par

une coloration bleue ou violacée de la peau ou des muqueuses. Lorsque cette cyanose ne s'accompagne pas d'altération du sang, l'usage des corps sulfamidés peut être poursuivi (LONG et BLISS).

2° Les éruptions cutanées relèvent soit de phénomènes d'intolérance ou de biotropisme, soit de toxidermies de grande gravité dont il sera parlé lors des accidents. On range comme dépendant de la première cause :

a) *Accidents de photosensibilisation* : il s'agit d'une éruption purpurique ou scarlatiniforme, après exposition au soleil avec température à 40°.

b) *Erythèmes dits du 9e jour*, du type rubéoliforme, morbiliforme, scarlatiniforme, marqués surtout du 7e ou 11e jour.

3° Les réactions thermiques considérées par certains auteurs (HOGEMAN et BLAKE) comme une réaction antigénique ou une réaction de l'organisme à un dérivé des sulfamides.

4° Les troubles digestifs caractérisés par des vomissements et de la diarrhée.

5° Des ictères ont été signalés.

6° Des symptomes d'irritation rénale avec acidose : l'observation II, de MM. ARMAND-DELILLE, LESTOCQUOY, TIFFENEAU, WOLINETZ et J. J. MEYER en est une démonstration.

7° Des réactions épendymaires séreuses : elles sont caractérisées cliniquement par une légère recrudescence des signes méningés, sans qu'il y ait de rapport avec une aggravation de l'état infectieux. Nous avons expliqué le pourquoi de cette réaction. Le diagnostic et le traitement

sont faits par la ponction lombaire : le liquide céphalo-rachidien est très hypertendu, il est limpide, mais contient de nombreux lymphocytes et en général cette intervention amène une rapide cessation des phénomènes observés. On doit alors réduire considérablement la posologie.

Accidents tardifs d'intoxication

La gravité est grande, ils peuvent amener une issue fatale, mais ils sont rares.

1° *La sulfhémoglobinémie* : le symptome révélateur le plus fréquemment rencontré est la cyanose, mais celle-ci n'est pas d'apparition constante et, nous l'avons signalé, peut être indépendante de la sulfhémoglobinémie. Un examen spectroscopique du sang de tous les malades cyanosés suivi d'un dosage est recommandé par H. E. Archer et G. Discombe. Ces mêmes auteurs lui attribuent la pathogénie suivante : il y aurait combinaison de l'hémoglobine avec l'hydrogène sulfuré provenant du tractus intestinal. Son apparition est favorisée par les cathartiques salins.

2° *La méthémoglobinémie* : R. L. Meyer, nous l'avons signalé, considère que la formation de méthémoglobine ne serait pas une réaction accessoire, mais il est évident qu'elle ne doit pas prendre une valeur excessive. Le pronostic est favorable, elle disparaît en 24 heures.

3° *Les agranulocytoses* : de nombreuses observations d'agranulocytoses ont été publiées, mais il faut constater qu'à l'origine de presque tous les cas décrits on trouve une association médicamenteuse. C'est une remarque importante, qui doit retenir l'attention du clinicien.

Quant à la cause des agranulocytoses, elle est encore obscure.

4° *Les anémies :* elles releveraient d'un phénomène d'idiosyncrasie. On note une chute du nombre des globules rouges et l'apparition de myeloblastes, de myelocytes et de mégaloblastes.

5° *Intoxications hépatiques et rénales.* Toxidermies. On signale des ictères, des anuries graves (Janet et Bouchard).

Goodman et Ch. S. Levy ont observé deux cas de toxidermie grave avec gros œdème de la nuque et des bras, des éléments maculo-papuleux accompagnés de lichenification avec fièvre et albuminurie.

Le nombre et la variété de tous ces incidents ou accidents pourraient laisser croire que la chimiothérapie sulfamidée comporte des risques tels qu'ils la rendent dangereuse. Il n'en est rien : tous ces phénomènes d'intolérance ou même d'intoxication demeurent sans réelle gravité pourvu que le diagnostic soit précoce. Il suffit de suspendre le traitement pour les voir disparaître.

Des accidents graves et particulièrement les cas d'agranulocytoses ont été décrits surtout au cours du traitement de la blennorragie. Nous n'en connaissons pas qui soient apparus lors du traitement de la méningite cérébro-spinale.

CONCLUSIONS

1° Les corps sulfamidés ont conquis droit de cité, dans le traitement des méningites cérébro-spinales à méningocoques. On doit toujours les employer, seuls ou en association avec le sérum.

2° Le traitement sulfamidé est actif contre toutes les variétés de méningocoques et dans toutes les formes de la méningite cérébro-spinale, simples ou compliquées (ventriculite, cloisonnements, septicémies).

3° Leur emploi doit être précoce, à doses fortes et prolongées. La voie intra-rachidienne est à recommander au début du traitement.

4° On peut user des sulfamides comme moyen de prévention.

5° Dans cette grave maladie, il n'y a pas de contre-indication à la chimiothérapie par les sulfamides. Les incidents ou accidents qu'ils peuvent provoquer au cours du traitement sont rares et peu redoutables.

Vu, le Président de thèse,
Nancy, le 19 Décembre 1938
DE LAVERGNE

Vu et approuvé :
Nancy, le 20 Décembre 1938
Le Doyen de la Faculté de Médecine,
SPILLMANN

Vu et permis d'imprimer :
Nancy, le 21 Décembre 1938
Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université,
BRUNTZ

BIBLIOGRAPHIE

1° Les Sulfamides : expérimentation et action anti-méningoccocique

Amer (Abbas) d'Egypte. — Communication S. Méd. et Hyg. trop. 5 Mai 1938.

Archives Roumaines de Pathologie Expérimentale et de Microbiologie, T. 9, N° 3, Septembre 1936.

Armand-Delille, Lestocquoy, Paillas, Tiffeneau. — Annales médico-chirurgicales, Mars 1938.

Armand-Delille, Lestocquoy, Tiffeneau et Meyer. — Annales médico-chirur. Nov. 1937, t. II, p. 9. — Soc. Méd. Hôp. Paris, 22 Oct. 1937.

Bethoux, Gourdon, et Rochedix. — Annales médico-chir., t. II, p. 8.

Bigler, Clifton, Werner. — J. Amer. Méd. Assoc., 110, 343 (1938).

Bliss, Long. — Bull. J. Hopkins Hosp., 60, 149 (1937).

— J. Amer. Méd. Assoc., 109, 1524 (1937).

Bosse. — Inaug. Dissert. Deut. Med. Marburg (1935).

Branham et Rosenthal. — Publ. Healt Rep., 52, 685 (1937).

Brocq-Rousseau. — C. R. Soc. Biol. 119, 27 (1935).

Bürgers. — Deut. Mém. Woche, 63, 672 (1937).
Buttle. — Proc. Roy. Soc. Méd. 31, 154.
Buttle, Gray, Stephenson. — Lancet T. I, p. 1286 (1936).
Buttle, Parish, Leod, Stephenson. — Lancet, 232, 681 (1937).
Buttle, Stephenson, Smith, Dewing, Foster. — Lancet, 232, 1331 (1937).
Clément. — Société de Pédiatrie, 15-2-38.
Colebroock, Buttle, O'meara. — Lancet, 231, 1323 (1936).
Colebroock et Kenny. — Lancet, 230, 1279 (1936).
Cooper, Gross et Mellon. — Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 36, 148, 225, 311, 535, 678, 774 (1937).
— J. Amer. Méd. Assoc., 108, 1858 (1937).
— J. Bact. 33, 72 (1937).
Dees, Colston. — J. Amer. Méd. Assoc., 198, 1855 (1937).
Discombe. — Lancet, 1937, p. 626.
Domack. — Deut. Méd. Woch., 61-250 (1935).
— Z. kl. Méd., 132, 775 (1937).
Dopter. — Traitement de la Méningite cérébro-spinale. Baillère, 1936.
Durel. — Bull. Soc. Dermatol., 1850 (1937).
Dyke. — Pharmaceut. J. 104 (1937).
Facatselli. — Archives de Médecine des enfants, 1933.
Felke. — Klinische Woch 17, 13 (1938).
Fischer. — Arch. inter. Pharm. 56, 131 (1937).
Fourneau, Trefouel (M. et Mme), Nitti, Bovet. — C. R. Soc. Biol. 122, 652 (1936).
— Bull. Ac. Méd. 118, 210 (1937).
— C. R. Acad. Sc., 205, 299 (1937).
— C. R. Soc. Biol., 127-393 (1938).
Fourneau E. — Annales Méd. Chir. Oct. 1937.
— Annales Méd. Chir. Mars 1938.

FRUKLESTONE, SAYLISS, PAINE, PATRICK. — The Lancet n° 5953, p. 792. 2 Oct. 1937.

FRÜHLING. — Thèse dt. Méd. Kœnigsberg (1936).

FÜLLER. — Lancet, 232, 194 (1937).

GAY, CLARK. — J. Exp. Méd., 66, 585 (1937).

GLEY. — C. R. Acad. Sc. 204. 1907 (1937).

GLEY, GIRARD. — Presse Méd. 1775 (1936).
— C. R. Soc. Biol., 125, 1027 (1937).

GOINEDET, DESPOIS, GAILLOT-MAYER. — C. R. Soc. Biol. 121-1082 (1936).

GRÜBE. — Inaug. Diss. Méd. Kœnigsberg (1935).

HALPERN, MAYER. — Presse Méd. 747 (1937).

HARVIER et PERRAULT. — Paris Médical, 11 Déc. 1937.

HAWKING. — Lancet, 233, 1019 (1937).

HEITZ-BOYER, NITTI, TREFOUEL. — Bull. Soc. Derm., 1899 (1937).
— Soc. Urolog., 45, 65 (1938).

HEROLD. — The Urol. and Cut. Rev. 41, 468 (1937).

HYKES (M. et Mme), RERABEK. — C. R. Soc. Biol. 126, 635 (1937).

JONHSON, PEPPER. — J. Am. Méd. 110, 51 (1938).

JANUSCHKE et DOPPEL. — Deutsch. Méd. Woch. An. 64, N° 35, p. 1361.

JAUERNECK et GUEFFROY. — Klinische Woch. 16, N° 44, p. 1544, 30 Oct. 37.

KENNY. — Lancet, 233, 119 (1937).

LAVERGNE (DE) et HELLUY J. R. — A propos du traitement de six cas récents de méningites à méningocoques. Revue Médicale de Nancy, 1938, p. 826.

LEREBOUILLET et LELONG. — Bull. et Mém. Soc. Pédiat. Février 1938.

LEVADITI. — Monog. Inst. Alfred Fournier (1937).

LEVADITI, GIRARD, VAISMAN. — Bull. Soc. Dermatol. 1887 (1937).
LEVADITI et VAISMAN. — Presse médicale, N° 103, 25 Décembre 1935.
— C. R. Soc. Biol. 200, 1694 (1935).
— C. R. Soc. Biol. 125, 604 (1937).
— Soc. Biol. 19 Juin 1937.
LEVY-SOLAL Ed., J. GRASSET, A. MATHIVAT. — Presse Médicale, N° 45, 3 Juin 1936.
LOCKE, BRAGDON et MELLON. — Science, 86, 228 (1937).
LONG, BLISS. — J. Amer. Méd. Assoc. 108, 32 (1937).
— (Southern Méd., p. 479, Mai 1937).
MARQUEZY. — Jour. Méd. et Chir., pratiques 10 Mars 1935.
MARQUEZY, LAUNAY et MAGE (Mlle). — S. M. H. P., 14 Oct. 1938.
MARSHALL. — J. Biol. Chem. 122, 263 (1937).
MARSHALL. — Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 36, 422 (1937).
MARSHALL, CUTTING, EMERSON. — J. Pharm. Méd. Assoc. 108, 953 (20 Mars 37).
— J. Pharm. Exp. Ther. 61, 191, 196 (1937).
— Science, 85, 202 (1937).
— J. Amer. Méd. Assoc., 110, 252 (1938).
MARTIN — S. M. H. P. Juin 1938.
MAYER. — Bull. Ac. Méd., 117, 272 (1937).
MELLON, BAMBAS. — Méd. Rep., 246, 247 (1937).
— Proc. Soc. Exp. Biol. Méd., 36, 682 (1937).
MELLON, GROSS, COOPER. — J. Amer. Méd. Assoc., 108, 1858 (1937).
— Sulfanilamide Therapy of Bacterial Infections with special référence to diseases caused by Hemolytic Streptococci, Pneumococci, Meningococci and Gonococci (Charles C. Thomas. Springfield).
MEYER. — Thèse Dt. Med. Kœnigsberg (1937).

MIETZSCH. — Ber. D. Che. Gas., 71, 15 (1938).

MONET et DE L'ECLUSE. — Presse Médicale, N° 47, 11 Juin 1938.

MONTESTRUC. — Bull. Soc. Path. Exp. 30, 15 (1937).

MURAZ, CHIRLE et QUEQUINER. — Nigei Français, Presse médicale, 16 Juillet 1938.

NITTI et BOVET. — C. R. Soc. Biol. 118, 1277 (1935).

— C. R. Acad. Sc., 202, 1221 (1936).

— Revue l'Immunol., N° 5, 450, 460 (1936).

NITTI, BOVET et DEPIERRE (Mlle). — C. R. Soc. Biol., 124, 16 (1937).

NITTI et MEUNIER. — C. R. Soc. Biol., 127, 688 (1938).

OSGOOD. — J. Amer. Méd. Assoc.; 110, 349 (1938).

PALAZZOLI et BOVET. — Bull. Soc. Derm. 1900 (1937).

PHERSON et BROWN. — Bull. J. Hopkins Hosp., 61, 272 (1937).

PONGRATZ. — Deutsch. Med. Woch. T. LXIII, p. 1015, Juin 1937.

POULAIN. — Thèse Doct. Méd. Paris (1936).

PROOM et BUTTLE. — Lancet 13 Janvier 1937.

PROOM. — Lancet, 232, 16 (2 Janvier 1937).

PUJOL et GUICHOU. — Journ. Méd. Toulouse, Mai 1938.

RAIGA (A). — Bull. et Mém. Soc. des Chirurgiens de Paris, t. XXIX, N° 9, Juin 1937.

RAIZISS, SEVERAC, MOETSCH. — J. of. Chemiotherapy, 14, 1, 1937.

RAIZISS, SEVERAC, MOETSCH, CLEMENCE. — J. of. Chemiotherapy, 14, 91 (1938).

RICH, FOLLIS. — Bull. J. Hopkins Hosp., 62 (Janvier 1938).

ROSENTHAL. — Publ. Healt. Rep., 48, 52, 192, 1211 (1936).

ROSENTHAL, BAUER, BRANHAM. — Publ. Healt Rep., 52, 662, 21 Mai 1937.

SCHMIDT. — Deut. Med. Woch. N° 22, p. 881 (1936).

SCHWENTKER, GELMAN, LONG. — Jour. of. Am. Med. Assoc., 24 Avril 1937.

SCHWENTKER. — Jour. of. Am. Med. Assoc. 6 Nov. 1937.
SEZARY et FRIEDMANN. — S. M. H. P. 1936.
SEZARY et HOROWITZ. — S. M. H. P. 1936.
SMORODINTZEW. — Sovjet. Vratch. J. 61, 590 (1937), en russe.
TAMALET. — Arch. de Méd. et Ph. militaires. Février 1934.
TEISSIER. — Arch. de Méd. et Ph. militaires, Février 1935.
TIFFENEAU R. et MEYER J.-J. — Paris médical, 18 Sept. 1937.
TIXIER L. — Arch. Méd. Enfants, Octobre 1938.
THOMASCHAT. — Thèse dt. Méd. Kœnigsberg (1936).
TREFOUEL (M. et Mme), NITTI, BOVET. — C. R. Soc. Biol., 120, 756 (1935).
— An. Inst. Past. 58, 30 (1937).
— Presse Méd., 45, 839 (1937).
— Annales Médico-chirurg. Mars 1938.
WEIL P. E., DUCHON et BONNER. — S. M. H. P. 17 Mars 1933.
WEIL-HALLÉ, COCHEMÉ et LAUPTMANN (Mlle). — Bull. de la Soc. de Péd. Févr. 38.
WEIL-HALLÉ, MEYER et TIFFENEAU. — S. M. H. P. 22 Oct. 1937.
WEINER et BACCAL. — Arch. de Méd. des enfants, t. 39, N° 10, Oct. 1936.
WILLIEN L. — Journ. of. Am. Med. Assoc. p. 630, 26 Février 1938.
WHITBY. — Lancet, 232, 1517 (1937).
ZAGDOUIN (Mme), OEMISCHEN (Mlle). — S. M. H. P., N° 30, p. 1571, 14 Nov. 1938.
ZENDEL et GREEBERG.

INCIDENTS ET ACCIDENTS
au cours du traitement par les sulfamides

ARCHER H. E. et DISCOMBE G. — Lancet, 21 Août 1937, n° 233, p. 432.

Berg S., Newark et Holtzmann M. — J. Amer Méd. Assoc. 29 Janvier 1938, n° 110, p. 370.

Bigler J.-A., Mae Clifton W, Werner M. — J. Amer. Méd. Assoc., 21 Janvier 1938, n° 110, p. 343.

Borst J. G. G. — Lancet, 26 Juin 1937, n° 232, p. 1519.

Brown D. B., Drew Smithe J. et Gibert G. F. — Lancet 1937, n° 233. p. 446.

Bucy P. C. — J. Amer. Méd. Assoc., Sept. 1937, n° 109, p. 1007.

Chouroff. — Presse Méd. 20 Avril 1938.

Cokkinis. A. J. — Brit. Méd. J., 6 Novembre 1937, p. 905.

Colebrook. — Brit. Méd. J., 6 Novembre 1937, p. 928.

— Congrès de l'Association Française d'Urologie, XXXVIII. Octobre 1938.

Colebrook et Kenny M. — Lancet, 6 Juin 1936, n° 230, p. 1279.

Dalimier. — Bull. et Mém. Soc. de Méd. de Paris, Janvier 1938, n° 142, p. 34.

Dawidowicz M. — Warszawskie, Czasopismi Lékarsine, 1937, n° 14, p. 454.

Delaunay M. — Gazette médicale de Nantes, Décembre 1937, n° 50, p. 610.

Delille A., Lestocquoy, Tiffeneau R., Wolinetz et Meyer J. J. — Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris, Novembre 1937, n° 53, p. 1246.

Discombe G. — Lancet, 13 Mars 1937, n° 242, p. 626.

Durel P. — Presse méd., 5 Janvier 1938, n° 2, p. 21.

Durel P., Touraine et Baudoin. — Soc. de Derm., 9 Décembre 1937.

Editorial. — Sulfanilamide et leucocytes. — J. Amer. Méd. Assoc., 29 Janvier 1938, n° 110, p. 372.

Felke H. — Deut. Med. Woch., 1937, p. 1867.

Foulis M. A. et Barr J. B. — Brit. Méd. J., 27 Février 1937, p. 445.

FRANK L. J. — J. Amer. Méd. Assoc., 25 Septembre 1937, n° 109, p. 1011.

FROST L. D. B. — Lancet, 1937, n° 232, p. 510.

GATE S., CUILLERET P. et BONDET P. — Soc. Franç. de Derm. (filiale de Lyon), Décembre 1937.

GLEY M. P. — Bull. Acad. Méd., n° 118, p. 377.

GODMAN M. H. et LEVY Charles S. — J. Amer. Méd. Assoc., Septembre 1937, n° 109, p. 1009.

GUILLAUD-VALLÉE J. et BOUGOUIN M. — Bull. Méd., 22 Janvier 1938, n° 4, p. 49.

HAMMOND J. A. J. — Lancet, 1937, n° 232, p. 1484.

HARVEY et JANEWAY. — J. Amer. Méd. Assoc., Juillet 1937., n° 109, p. 12.

HEITZ-BOYER, NITTI, TREFOUEL. — Journ. d'Urologie, Janvier 1938, n° 45, p. 65.

Discussion : MM. LAVENANT, GAUTIER, BOUCHARD et J. JANET.

HOGEMAN P. O. et BLAKE F. G. — J. Amer. Méd. Assoc., Août 1937, n° 109, p. 642.

HÜLLSTRUNG H. et KRAUSE F. — Deut. Med. Woch. 1938, n° 64, p. 114.

JENNINGS H., SOUTHWELL-SANDER G. — Lancet, 16 Octobre 1937. n° 233, p. 898.

KANE J. J. — Ulster Méd. 1937, n° 6, p. 144.

KOHN S. E. — J. Amer. Méd. Assoc., 25 Septembre 1937, n° 109, p. 1005.

LEVADITI et JANET. — Presse Médicale, 1er Avril 1938.

LÖHE M. SCHÖLSKE K. et ZÜRN. — Méd. Klinik., 7 Janvier 1938, n° 34, p. II.

LONG P. H. et BLISS E. A. — J. of. Chemioter, and. ther., Juillet 1937, n° 14, p. 31.

LONG P. H. et BLISS E. A. — J. Amer. Méd. Assoc., 1937, n° 108, p. 32.

MARTIN et DELAUNAY. — Annales Méd. Chir. Mars 1938.

MARSHALL E. K. Jr. et WALZI. — Bull. of. Johns Hopkins Hospital, Août 1937, n° 61, p. 140.

MENVILLE J. G. et ARCHINARD J. J. — J. Amer. Méd. Assoc., 25 Septembre 1937, n° 109, p. 1008.

MILLET J. — J. Amer. Méd. Assoc. 15 Octobre 1937, n° 109, p. 1940.

MODEL. — Brit. Méd. J., 7 Août 1937.

MYERS, HERDE et BALCERSKY. — J. Amer. Méd. Assoc., Décembre 1937, n° 109, p. 1983.

NETTLE P. — New Eng. Méd. J., 1937, n° 216, p. 711.

NEWMAN B. A. et SHARLIT H. — J. Amer. Méd. Assoc., 25 Septembre 1937, n° 109, p. 1036.

PALAZZOLI M. et BOVET D. — Presse méd., Janvier 1938, n° 6, p. 99.

PATON P. J. et EATON J. C. — Lancet, 1937, n° 232, t. I., p. 1159.

PETERS B. A. et HAVARD R. V. — Lancet, Mai 1937, n° 232, p. 1273.

PURDIE A. W. et FRY R. M. — Lancet, 3 Juillet 1937, n. 283, p. 18.

PUTKONEN. — Aéro dermato-venereologia, t. 19, fasc. 2, p. 161-84.

RAVINA A. — Presse médicale, 2 Mars 1938 et 4 Mars 1938.

RIMIGTON Cl. — Chem. et Industr., 22 Janvier 1938, p. 87.

SALVIN M. — J. Amer. Méd. Assoc., 5 Septembre 1937, n° 109, p. 1038.

SCHONBERG I. L. — J. Amer. Méd. Assoc., 25 Septembre 1937, n° 109, p. 1035.

SCHWARTZ W. F., CARVIN C. F., KOLETSKY S. — J. Amer., Méd. Assoc., 29 Janvier 1938, n° 110, p. 378.

SCHWENTKER F. F. et GELMAN S. — Bull. Johns Hopkins Hosp., 1937, n° 61, p. 136.

SOUTHWORTH H. — Proc. Soc. exp. Biol. et Méd., 1937, n° 36, p. 58.

TECON M. — Praxis, n° 20, p. 288.

WENDEL W. B. — J. Amer. Méd. Assoc., 9 Octobre 1937, n° 109, p. 1216.

YOUNG C. J. — Brit. Méd. J., 17 Juillet 1937, p. 105.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos 7
Introduction 11

PREMIÈRE PARTIE

Chapitre I. — Les sulfamides 15
Chapitre II. — Mode d'action des sulfamides 17
Chapitre III. — Etude de la diffusion des sulfamides dans l'organisme. Méthode de dosage 25
Chapitre IV. — Preuves expérimentales de l'action de la sulfamide contre le méningocoque 33
Chapitre V. — Observations cliniques 37

DEUXIÈME PARTIE

Chapitre I. — Nécessité d'user des corps sulfamidés dans le traitement de la méningite cérébro-spinale 85
Chapitre II. — L'indication des sulfamides : la prévention. 91
Chapitre III. — Indications du traitement sulfamidé dans la méningite cérébro-spinale 93
Chapitre IV. — Incidents et accidents de la thérapeutique par les sulfamides 103
Conclusions 109
Bibliographie 111